

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THESE

POUR LE

N° 122

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri HERLUISON

Né le 1^{er} juin 1910 à Parly (Yonne)

Traitement préventif et curatif
des
Complications Grippales
par la Sulfamido-Chrysoïdine

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1937

155

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Henri HERLUISON

Né le 1^{er} juin 1910 à Parly (Yonne)

Traitement préventif et curatif
des
Complications Grippales
par la Sulfamido-Chrysoïdine

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1937

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie.....		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		DESGREZ.
Bactériologie		Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		ROUSSY.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		Maurice VILLARET
Clinique médicale	{	LOEPER.
		CARNOT.
	{	CLERC.
		Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE.
Cliniqu chirurgicale.....	{	CUNEO.
		GOSSET.
	{	GREGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....		TERRIEN.
Clinique urologique		MARION
Clinique d'accouchements.....	{	BRINDEAU.
		COUVELAIRE.
	{	JEANNIN.
		MOCQUOT.
Clinique gynécologique		OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....		RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale		LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....		Pierre DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SERGENT.
Clinique propédeutique.....		BEZANÇON.
Clinique de la tuberculose.....		MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		LAUBRY.
Cardiologie clinique		HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	{	MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E).. Pathologie médicale.
 JUSTIN-BESANÇON, Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES.... Pathologie médicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX.... Pathologie chirurgicale
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING.... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 FONZELOT Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LILIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROCC Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 PHILIBERT, agrégé..... Microbiologie.
 RUPPE..... Stomatologie.
 WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté de médecine de Paris
Conseiller technique sanitaire
au Ministère de la Santé publique
Inspecteur général des services techniques d'hygiène
à la préfecture de police
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de gratitude
pour le très grand honneur qu'il
nous a fait en acceptant la
présidence de cette thèse.

A M. le MÉDECIN-COMMANDANT DUROUSSEAU

Médecin-chef de la place d'Auxerre

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous inspira le sujet de
cette thèse ; nous guida de ses
conseils ; nous accueillit dans
son service avec la plus grande
bienveillance. Qu'il trouve ici
l'expression de notre profonde
reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JAUSION

*Ex-Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Médecin-chef directeur des laboratoires
de l'Hôpital franco-musulman
Officier de la Légion d'Honneur*

En témoignage de notre
admiration et de notre profonde
gratitude pour l'extrême bien-
veillance dont il n'a cessé de
faire preuve à notre égard.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

STAGES :

M. le Professeur GOSSET 1929
M. le Professeur SERGENT 1930
M. le Professeur BAUDOUIN 1930

EXTERNAT :

M. le Professeur DELBET 1931
M. le Professeur agrégé LEVEUF 1931
M. le Professeur agrégé MOREAU 1932
M. le Docteur BROUARDEL 1933
M. le Professeur agrégé GUENIOT 1934
M. le Professeur BAUDOUIN 1934-1935

A MES MAITRES
DE L'HOPITAL FRANCO-MUSULMAN

I. INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières années la lutte engagée contre les affections bactériennes n'était pas sortie du cadre des méthodes de Pasteur et de ses collaborateurs : vaccinothérapie, sérothérapie.

Ce cadre est aujourd'hui débordé par l'apparition d'une chimiothérapie efficace. Sans doute celle-ci est connue et employée depuis longtemps, mais elle n'avait guère donné de résultats satisfaisants que dans les affections parasitaires. Rappelons seulement les résultats éclatants de la quinine contre le paludisme, de l'émétine contre l'amibiase, de l'antimoine contre le kala-azar et la bilharziose, enfin du bismuth, du mercure et des arsénobenzènes contre la syphilis.

Appliquant la chimiothérapie aux infections bactériennes, différents auteurs avaient abouti à des résultats souvent assez décevants.

Pourtant nous savons, entre autres essais, les excellents résultats obtenus par M. Jausion et par ses collaborateurs dans la cure de la gonococcie par les sels d'acridine. Le même auteur a employé avec

bonheur les sels d'acridine associés aux violets du triphényl-méthane dans la cure des états septicémiques.

Tous ces produits, néanmoins, étaient avant tout employés pour leur vertu antiseptique et ne pouvaient guère prétendre à une action spécifique sur tel ou tel agent pathogène.

C'est à Domagk que revient le mérite d'avoir découvert le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine comme un composé capable, bien que dénué de toute action antiseptique, de juguler une infection streptococcique mortelle.

Cette découverte capitale ouvre véritablement le chapitre de la chimiothérapie antibactérienne spécifique. Loin de s'opposer aux thérapeutiques pastoriennes, mais toute différente, cette chimiothérapie doit être menée parallèlement à elles.

Nous savions déjà les merveilleux effets de ce colorant azoïque dans le traitement de l'érysipèle, depuis les travaux du Professeur Lemierre.

Mais nous avons eu la preuve la plus évidente de son efficacité dans diverses localisations streptococciques, en particulier pleuro-pulmonaires, au cours de notre service militaire, à l'Hôpital mixte d'Auxerre. Nous tenons à remercier ici M. le Médecin-Commandant Dourousseau de l'enseignement que nous avons

puisé dans son service, et de la confiance dont il a bien voulu nous honorer.

Ayant observé un assez grand nombre de succès de la sulfamido-chrysoïdine, nous avons pensé pouvoir en tirer quelques conclusions intéressantes. Ayant d'autre part confronté les résultats antérieurement acquis avec les nôtres, nous avons pensé qu'il était intéressant aussi de « faire le point » après deux années d'expérience clinique de ce produit, et de préciser ce que, d'un point de vue pratique, l'on peut attendre de lui.

Tel est le seul but de ce bien modeste ouvrage.

II. HISTORIQUE

Depuis de nombreuses années déjà, plusieurs dérivés, parmi les colorants azoïques, avaient été employés par les expérimentateurs, mais sans succès.

En 1913, Eisenberg avait expérimenté le 2-4 diaminobenzène connu sous le nom de chrysoïdine et employé industriellement pour la coloration des laines. Mais son efficacité curatrice s'avérant nulle, on se borna, au laboratoire, à l'employer pour la coloration des bactéries.

De 1913 à 1930 la liste des dérivés azoïques fut allongée (Lochmann, Ulrich) et les corps obtenus servirent comme antiseptiques urinaires.

En 1933, un auteur allemand, Domagk, a le premier entrepris l'étude expérimentale d'un nouveau dérivé réalisé par Mietzsch et Klarer, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.

En France, MM. Levaditi et Vaisman ont repris ses travaux et sont arrivés à des résultats analogues. Ils en ont précisé sur les souris l'activité curative et préventive et le mécanisme d'action. Celui-ci est

d'ailleurs bien particulier : il agit sur les bactéries *in vivo* seulement, en exaltant les moyens de défense de l'organisme. Par ingestion du produit, ils ont guéri des souris infectées d'une dose mortelle de streptocoques tandis que les témoins succombaient tous.

Un produit doué d'une telle efficacité expérimentale ne devait pas tarder à être essayé en thérapeutique humaine.

Dès 1933 les auteurs allemands l'ont essayé et leurs observations furent publiées dans les premiers mois de 1935.

Scherber l'emploie dans l'érysipèle et rassemble 40 observations. Mais à vrai dire sa démonstration manque de netteté.

Gmelin obtient, sur 10 cas d'érysipèle également, des résultats bien supérieurs. Il faut sans doute attribuer cette différence d'efficacité à l'emploi par Gmelin de la voie buccale. En effet Scherber, par voie veineuse, n'injectait que 10 cgr. par jour du médicament.

Klee et Roemer l'emploient avec succès dans l'érysipèle, les phlegmons amygdaliens, certaines complications puerpérales et autres processus infectieux streptococciques.

En France, le Professeur Lemierre à l'hôpital Claude-Bernard étudie la sulfamido-chrysoïdine et obtient des résultats probants dans de nombreux cas d'érysipèle.

Depuis, de nombreuses observations peuvent être rassemblées. Rappelons 4 cas d'érysipèle de Worms et Daum, chez des nourrissons de 3 à 8 mois, ayant guéri dans les mêmes délais que chez l'adulte.

MM. Tixier et Eck : trois pleurésies purulentes à streptocoques guéries sans pleurotomie.

M. Grenet : amélioration, passagère il est vrai, d'une angine de Ludwig.

M. Huc : guérison d'une péritonite à streptocoques.

M. Luzstig : deux méningites otogènes à streptocoques guéries.

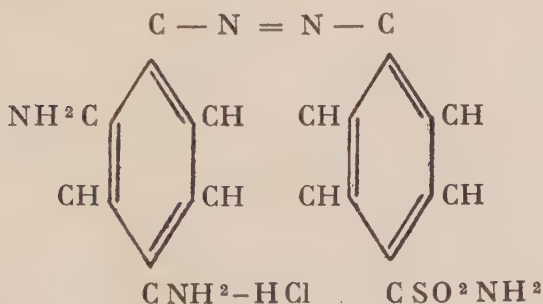
On pourrait citer encore beaucoup d'autres guérisons quasi miraculeuses. En somme, quelle que soit la localisation de cet agent pathogène, le dérivé ozoïque s'est presque toujours montré d'une efficacité remarquable.

III. LE SULFATE DE SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE

Sa composition ; ses propriétés physiques et chimiques

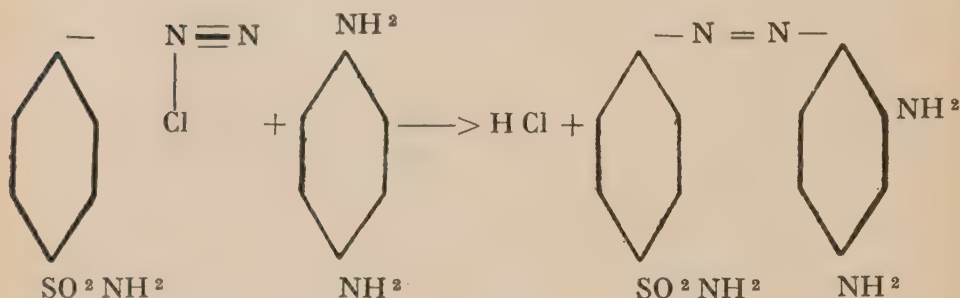
C'est en 1932 que deux chimistes allemands, Mietzsch et Klarer ont préparé à partir de la chrysoïdine un nouveau composé azoïque : le chlorhydrate de 4 sulfamido 2, 4 diamino-azobenzène.

Ce corps répond à la formule :



C'est une poudre de couleur rouge vif, bien cristallisée, en paillettes. Elle est peu soluble dans l'eau : 2 gr. 5 par litre d'eau seulement, par contre assez soluble dans l'alcool et l'acétone. Son point de fusion se place entre 247 et 251°.

A ce produit les Allemands ont donné le nom de prontosil. Pour reprendre les travaux expérimentaux de Domagk, MM. Levaditi et Vaisman ont fait appel à un chimiste français. A. Girard en a réalisé la synthèse. La préparation se fait par la copulation de la méta-phénylène-diamine avec le diazoïque-amide de l'acide p-sulfanilique suivant la réaction :

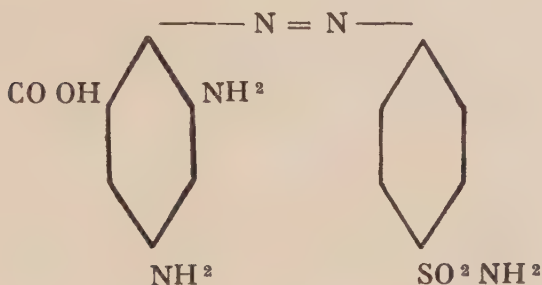


Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ainsi obtenu a pris en France le nom de rubiazol.

On voit que ce produit comporte deux groupements amine dans l'un de ses noyaux d'une part, et la fonction sulfamide dans l'autre noyau. Selon Huguenin, cette dernière fonction conditionnerait les propriétés chimiothérapiques spécifiques du composé azoïque. D'autre part, Nitti et Bovet font expérimentalement une constatation intéressante : ils observent que le noyau amino-benzène-sulfamide de la sulfamido-chrysoïdine possède la même propriété curative vis-à-vis de l'infection streptococcique de la souris et du lapin que la sulfamido-chrysoïdine elle-même.

Cette constatation pouvait être le point de départ d'essais thérapeutiques en employant d'autres dérivés de la chrysoïdine. En effet A. Girard a réalisé, en même temps que la synthèse du rubiazol, celle d'autres dérivés de la même série : les corps azoïques 2, 3 et 4.

Des premières expériences de Levaditi et Vaisman, il résultait que le corps azoïque 1 ou rubiazol seul était actif. Cependant Poulain a repris dans sa thèse l'étude expérimentale de nombreux dérivés azoïques, colorants ou non, et s'est arrêté longuement sur l'azoïque 4 ; c'est le sel de sodium de l'acide 4 sulfamido-phényl-azo-3-5 diamino-benzoïque, qui possède la formule :



Ce corps est donc très voisin de la sulfamido-chrysoïdine et n'en diffère que par la présence d'une fonction acide. Selon Poulain l'azoïque 4 ou rubiazol B possède un pouvoir antistreptococcique remarquable et, supérieur à celui de la sulfamido-chrysoïdine même. Voici du reste ses conclusions :

a) en cas de souches très virulentes la sulfamido-chrysoïdine peut se montrer médiocrement active alors que l'azoïque 4 à doses égales reste très actif ;

b) l'azoïque 4 paraît deux fois plus actif que la sulfamido-chrysoïdine, car on obtient les mêmes effets curatifs avec des doses moitié moindre.

Ajoutons que les autres dérivés de la même série se montrent peu ou pas actifs. L'azoïque 4 présente en outre l'avantage d'être très soluble dans l'eau et d'être incolore, d'où son administration efficace et facile par voie intra-veineuse.

Cependant ce produit d'acquisition relativement récente n'a été commercialisé que depuis peu et les malades dont nous avons relevé les observations ont été traités par le rubiazol A ou chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine.

IV. EXPÉRIMENTATION

De l'étude expérimentale faite par Domagk nous retiendrons les conclusions suivantes :

« Le produit n'est pas toxique. C'est ainsi que l'on peut administrer *per os* et par kilogramme d'animal, sans déterminer d'accidents :

Souris 500 mgr.

Lapin 500 mgr.

Chat 200 mgr.

« Il ne se produit aucune modification de la formule sanguine ni lésion rénale.

« Son administration ne provoque pas l'apparition dans l'urine de cylindres, d'albumine ni de globules rouges ou blancs ; le poids des animaux ne change pas ; l'état général reste satisfaisant.

« Injecté par voie I.V. à la dose de 10 mgr. par kilogramme chez le chat et le lapin il n'agit ni sur la pression sanguine ni sur le fonctionnement du cœur.

« *In vivo* ou isolés, les muscles lisses de l'utérus, du gros intestin et de l'intestin grêle ne réagissent pas au dérivé de la chrysoïdine qui n'influence pas la

fonction physiologique des organes digestifs ou génitaux.

« L'injection intra-veineuse ne détermine ni thrombose ni aucune altération des vaisseaux ».

Telles sont les constatations de l'auteur allemand expérimentant sur des animaux sains. Passant ensuite à la thérapeutique expérimentale, il emploie des cultures de streptocoques sur bouillon d'œuf, âgées de 24 heures. L'administration intra-péritonéale de 0 cc. 3 d'une dilution de ces cultures à 1/10.0000 suffit généralement pour tuer les souris au cours des 24 h. suivant l'injection.

Domagk injecte aux animaux une dose 10 fois mortelle. En 24 à 48 heures, tous les témoins infectés et non traités sont morts. Par le traitement sous-cutané et buccal, avec des doses s'échelonnant du 1/10 au 1/50 de la dose de tolérance, et si l'on continue à traiter par les mêmes quantités les animaux 3 à 5 jours après que le streptocoque leur a été injecté, on obtient chez la plupart de ceux-ci une guérison définitive.

Lorsque l'infection ne prend pas un caractère nettement aigu, c'est-à-dire dans les cas où les témoins meurent dans un délai dépassant 48 h., on peut obtenir les mêmes résultats au 1/100 et même au 1/500 de la dose de tolérance.

Domagk a également obtenu une réaction remarquable contre l'infection streptococcique chronique

du lapin, infection caractérisée par du gonflement des articulations et même de l'endocardite. Mais il a dû pour cela avoir recours à des doses élevées. On a ainsi administré par voie buccale 10 à 50 cgr. par kilogramme d'animal. Des sujets fortement amaigris, dont les articulations étaient gonflées et même suppurantes retrouvent leur vivacité, tandis que l'enflure régresse ; l'on assiste en même temps à une reprise considérable du poids.

C. Levaditi et Vaisman ont voulu vérifier les expériences de G. Domagk. Ils rapportent leurs principaux résultats de la façon suivante :

a) Activité curative : administré à la souris *per os*, à la dose unique de 0 gr. 005 (pour une souris de 20 gr.) le 4 sulfamido-2, 4-diamino-azobenzène réalise une survie de 6 jours, les témoins infectés par voie intra-péritonéale avec 0 cc. 3 d'une culture en bouillon de la souche de streptocoques hémolytiques M (collection de M. Legroux), succombant en 24 à 30 h. Après injection par voie sous-cutanée de la même dose, également unique, la survie est souvent de 10 à 17 jours. Si l'on a soin de répéter les injections, les animaux vivent de 8 à 20 jours, voire même indéfiniment. Cette activité curative se manifeste si l'injection médicamenteuse est effectuée 8 heures après l'inoculation infectante intra-péritonéale.

b) Activité préventive : la sulfamido-chrysoïdine

administrée préventivement se montre active si les animaux sont contaminés au maximum 48 heures après le traitement préventif.

c) Mécanisme d'action.

Domagk avait déjà bien démontré que ce produit n'exerce pas d'action bactéricide *in vitro*. Levaditi et Vaisman ont ensemencé une goutte de culture de streptocoque de 24 h. dans des tubes à essai contenant 10 cc. de bouillon-sérum de cheval et 0 cc. 5 d'une solution de rubiazol à 2,5 pour 1.000. Les streptocoques ont pullulé sans être aucunement influencés par la présence du médicament. D'ailleurs des streptocoques imprégnés au préalable par le colorant azoïque par suite d'un contact prolongé à 37° continuent à être parfaitement pathogènes pour la souris.

Ce produit n'agit donc nullement à la façon des antiseptiques. Il faut expliquer son action curative manifeste dans l'organisme vivant par l'intervention des moyens dont cet organisme dispose pour se défendre contre le streptocoque et qui sont exacerbés par le médicament.

L'examen de l'exsudat péritonéal des animaux en expérience est assez instructif à cet égard ; il révèle chez les souris traitées et les témoins des différences nettes. Chez les premières cet exsudat renferme les nombreux leucocytes polynucléaires, mononucléaires, basophiles et ne contient pas de streptocoques. Chez

les souris témoins, au contraire, on constate de très nombreux *cocci encapsulés* et des leucocytes en grande partie lysés. Certains, parmi ces globules blancs, ont phagocyté de nombreux microbes. Les cultures enfin de tous les organes sont positives et l'examen histologique révèle la présence de streptocoques dans la rate et le foie.

Cependant, ayant sacrifié des souris traitées par une ou plusieurs doses de rubiazol, alors que, ayant survécu 5 et 8 jours, elles avaient l'apparence d'une parfaite santé, Levaditi et Vaisman ont constaté que certains organes (foie, rate en particulier) et le sang fournissent des cultures de streptocoques. Des coccis en chaînette pouvaient d'ailleurs être décelés dans les cellules de Küpffer, à l'examen direct.

On peut déjà en déduire, puisqu'il s'agit parfois, même après guérison apparente, d'un simple arrêt dans la pullulation du germe, sans destruction totale de ce microbe, de la nécessité de prolonger le traitement pour éviter des rechutes. La stérilisation définitive est obtenue en répétant les injections médicamenteuses.

De tous ces faits et d'expériences ultérieures, Levaditi et Vaisman concluent : « l'action de la sulfamidochrysoïdine est due entre autres, au fait que ce produit empêche ou retarde l'encapsulation du streptocoque (favorisant sa phagocytose), qu'il neutralise la leucocidine et l'hémolysine que ces coccis secrètent ».

:

:

Le mode d'action principal du médicament serait donc d'empêcher l'encapsulation, soit en tarissant la source des principes nécessaires à la formation des capsules, soit en annihilant le potentiel capsulo-génétique du germe même.

Cette hypothèse a été vérifiée par des expériences nombreuses et intéressantes : la plus démonstrative est l'inoculation aux animaux de streptocoques vitalisés et déjà encapsulés entraînant l'échec partiel du traitement azoïque.

Par ailleurs les résultats sont variables encore « non seulement suivant le degré de l'activité pathogène du germe en cause, mais encore suivant le nombre des éléments microbiens auquel le pouvoir défensif du complexe organisme-médicament doit faire face ».

Il résulte de ces variations dans l'infection même « une période de latence, d'hésitation pendant laquelle l'équilibre entre les moyens défensifs de l'organisme et les germes est encore fragile et instable ».

Mais peut-on s'étonner de l'inconstance d'un médicament qui compte si largement sur les moyens de défense naturels de l'organisme ? Ici, contrairement aux faits de la chimio-thérapie classique, point de parallélisme rigoureux entre le dosage et les résultats obtenus. Le potentiel thérapeutique du médicament est bien plus proportionnel au potentiel de défense de l'organisme. « Si ce potentiel est déficient *ab ovo*,

l'efficacité curative sera elle-même déficiente. L'infection mortelle aiguë sera transformée en infection latente jusqu'au jour où le germe, temporairement emprisonné par les phagocytes, réussira à s'en libérer, à s'encapsuler et à pulluler à son aise. La stérilisation totale ne sera obtenue que si le potentiel de résistance de l'animal et l'action anti-capsulogénétique du médicament réunis, se trouvent portés au maximum » (Levaditi et Vaisman).

Dans ces conditions on ne peut condamner le colorant azoïque sur les résultats quelque peu décevants de Nitti et Bovet obtenus sur la souris avec des streptocoques hémolytiques humains. Leurs conclusions sont celles-ci : 1° Sur les streptocoques de faible virulence pour la souris, l'action du produit s'est montrée presque constamment nulle.

2° Sur les streptocoques de forte virulence, l'action s'est montrée parfois assez nette. Le traitement quotidien semble donner les résultats les moins mauvais.

Mais toute étude expérimentale comporte des échecs. Peut-être ces auteurs n'ont-ils pas assez tenu compte, en l'occurrence, d'infections expérimentales d'une extrême violence, et qu'une survie, ne fût-ce que de quelques jours, est un indice sûr de l'activité chimiothérapique du produit (Marie-Nelly).

Nous avons déjà signalé le récent travail de Poulain, comparant, sur les souris infectées expérimentale-

ment, l'action thérapeutique de différents dérivés azoïques. Selon cet auteur, le corps azoïque 4, ou sel de sodium de l'acide 4-sulfamido-phénylazo-3-5 diamino-benzoïque serait deux fois plus actif que le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. Il arrive à cette conclusion par deux séries d'expériences :

1° Il emploie les deux produits à doses égales et obtient des survies en nombre presque double avec l'azoïque 4.

2° Il traite deux lots de souris, l'un avec une certaine dose de sulfamido-chrysoïdine, l'autre avec une dose moitié moindre d'azoïque 4 : il obtient alors sensiblement les mêmes résultats dans les deux cas.

Mais l'expérience clinique de ce corps azoïque 4 manque encore actuellement. Il est certain cependant que des essais doivent être tentés dans ce sens et avec d'autres produits pour rechercher un médicament spécifique à d'autres germes.

En effet la sulfamido-chrysoïdine, d'un effet si remarquable sur les streptococcies, demeure sans effet notable sur le staphylocoque, le bacille de Friedlander le para-B, ni sur les ultra-virus de l'herpès ou de la maladie de Nicolas Favre.

Du point de vue pratique, il résulte de tous ces travaux :

La spécificité anti-streptococcique du médicament.

La nécessité de l'employer précocément, sur un

sujet encore résistant, aux moyens naturels de défense encore puissants.

La nécessité de prolonger le traitement, à doses réduites, après la guérison apparente de la maladie.

Enfin nous savons qu'il ne s'agit pas là d'un antiseptique et que son efficacité pourra se montrer variable avec les sujets, fussent-ils traités pour une même affection.

V. POSOLOGIE

Accidents. Incidents

Sa place dans la thérapeutique des streptococcies

1^o Posologie

Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine nous a paru jouir d'une innocuité presque absolue. Domagk a montré expérimentalement que les doses actives varient du 1/10 au 1/50 et jusqu'au 1/100 de la dose que l'animal tolère sans trouble. On a donc une marge de sécurité importante.

En clinique humaine, nous avons rejeté la solution destinée à la voie intra-veineuse. Selon certains auteurs elle serait capable de provoquer un *shock* ; mais nous l'avons surtout écartée en raison de la faible solubilité du produit — 0,25 pour 100 — qui ne permet l'administration que de doses nettement insuffisantes.

C'est à la voie digestive seule qu'il convient de recourir. D'ailleurs nous avons constaté, par l'ingestion fractionnée, l'imprégnation parfaite de l'organisme. En effet :

— une demi-heure après l'absorption *per os* du premier comprimé, les urines prennent la coloration rouge acajou caractéristique. ;

— une prise de sang a montré le sérum teinté en rouge ;

— une ponction pleurale a montré l'exsudat teinté lui aussi ;

— enfin Luzstig rapporte un cas de méningite à streptocoque où le liquide céphalo-rachidien, 24 heures après l'administration du produit, présentait la coloration rouge-jaunâtre.

Nous nous sommes donc fixé les règles de posologie suivantes :

Nous ordonnons 10 comprimés de 0 gr. 25 par jour, à prendre deux à la fois, en espaçant les prises dans la journée. Nous maintenons cette dose tant que persiste la fièvre. Nous diminuons ensuite progressivement. Il est capital, pour prévenir une rechute, de poursuivre la médication à petites doses : 2 comprimés par jour pendant une semaine d'apyrexie. Un total de 120 à 150 comprimés est toujours très bien toléré.

Worms et Daum appliquent, chez l'enfant, ces doses réduites de moitié. Chez le nourrisson, le 1/4 d'un comprimé à quatre reprises dans les 24 heures.

Ainsi administré, le rubiazol ne nous a donné aucun accident.

2^o Accidents, incidents

Pourtant Sézary et Friedmann ont signalé deux cas d'intolérance.

Dans le premier cas, il s'agit de crises nitritoïdes survenant régulièrement après chaque ingestion, même faible, de rubiazol : « Du point de vue pratique, disent ces auteurs, ce cas démontre que le produit est capable de provoquer des réactions d'intolérance sous la forme de crises nitritoïdes qui pourraient être graves et qui le seraient encore davantage si le produit était injecté d'emblée dans les veines, même à dose minime ».

Dans un autre cas, il s'agissait d'un eczéma professionnel chez un ouvrier manipulant journellement du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, eczéma rapidement suintant des deux avant-bras. Les lésions érythémato-vésiculeuses sur leur déclin furent réveillées par une faible ingestion du produit.

Mais, comme le font justement remarquer les auteurs, il ne s'agit là que d'intolérance (ou hypersensibilité) d'ordre symphatique pour le 1^{er} cas, d'ordre épidermique pour le second, et nullement d'intoxication.

Tout au plus signalerons-nous les incidents suivants :

— après de fortes doses, et inconstamment, la peau prend une teinte jaune orangé. Notons que la teinte

des sclérotiques n'est pas modifiée, et que la peau, — contrairement à l'action du jaune d'acridine — n'est pas sensibilisée à la lumière. Cette teinte disparaît peu après la cessation du médicament ;

— nous avons constaté quelques vomissements sans gravité ;

— plusieurs de nos malades ont présenté une diarrhée légère, facilement enrayée par le bismuth.

— Huguenin signale dans sa thèse deux érythèmes scarlatiniformes légèrement fébriles.

— Savy chez un de ses malades, a observé après chaque injection I.V. une poussée thermique très élevée.

Enfin, il nous faut insister sur ce fait que le rubiazol n'influence nullement le taux de l'urée sanguine, comme les 142 malades érysipélateux traités dans le service du Professeur Lemierre en font foi. Bien plus, MM. Tixier et Eck ont signalé l'amélioration remarquable par le rubiazol d'une néphrite aiguë oedémateuse et albuminurique, chez un enfant traité d'autre part pour une pleurésie purulente.

Par ailleurs la sulfamido-chrysoïdine n'a pas d'action nuisible sur le sang ni sur l'appareil cardiovasculaire.

En résumé nous ne lui connaissons pas de contre-indication.

3° Sa place dans la thérapeutique des streptococcies

Nous ne craignons pas aujourd'hui de placer le rubiazol au premier rang des médicaments anti-streptococciques. Mais pour excellent qu'il soit, un seul produit ne saurait résumer toute la thérapeutique d'un chapitre aussi important de la pathologie médicale.

Nous avons pensé à lui associer le carbone intraveineux. Expérimentalement, en effet, ces deux médicaments se complètent de façon remarquable.

Quelle préparation de carbone devons-nous employer ? En 1935, Ménétrel a repris les travaux du Professeur Saint-Jacques, de Montréal, qui fixait son choix sur une suspension à 2% de carbone animal le plus finement pulvérisé possible dans l'eau distillée. Dose : 3c c. intraveineux pour commencer. Après diverses comparaisons, Ménétrel s'arrête au carbone végétal activé en solution à 2% dans du sérum physiologique « admirablement toléré ».

Remarquons que le carbone, pas plus que le rubiazol n'est un antiseptique.

Ménétrel aensemencé de streptocoques virulents un tube à essai contenant 10 cc. de bouillon-sérum. Il y ajouta ensuite 2 cc. de la solution de carbone végétal activé à 2%.

Au bout de 24 h., les corpuscules de carbone étaient tombés au fond du tube. Le streptocoque y pullulait avec la même intensité que dans un tube témoin, et se montrait également pathogène pour la souris.

Expérience identique à celle réalisée par Levaditi et Vaisman avec le rubiazol.

Donc le rubiazol et le carbone n'ont aucune action stérilisante *in vitro*.

C'est *in vivo* qu'il faut comparer leur action :

a) *Mode d'action du rubiazol.*

Nous l'avons déjà vu :

- 1° Il empêche l'encapsulation du streptocoque.
- 2° Il neutralise la leucocidine.
- 3° Il neutralise l'hémolysine que ces cocci secrètent.

Mais jamais la sulfamido-chrysoïdine n'apporte de modifications notables ni quantitatives ni qualitatives à la formule blanche.

b) *Mode d'action du carbone.*

Son effet le plus notable au contraire porte sur la formule leucocytaire. Reportons-nous aux conclusions de M. A. Lemièr.

1° Les injections I. V. de carbone provoquent une hyperleucocytose qui correspond approximativement au doublement du taux des cellules blanches.

2° Cette hyperleucocytose s'établit quelques heures après l'injection ; elle atteint, en général, son maximum

de 6 à 10 h. après l'administration de la préparation et elle cesse, le plus souvent, après 24 h. environ.

3° Les injections de petites doses quotidiennes donnent sensiblement les mêmes résultats que les doses fortes d'emblée ; toutefois l'accroissement leucocytaire, un peu moins élevé, paraît dans ces cas s'établir avec un certain retard.

4° Il semble que l'hyperleucocytose persiste un peu plus longtemps quand on fait usage de grains fins.

Ainsi rubiazol et carbone se complètent ; qu'on nous permette cette comparaison : le carbone augmente le nombre des défenseurs, le rubiazol neutralise les moyens d'attaque de l'adversaire. Nous n'apportons malheureusement qu'une seule observation de cette association thérapeutique ; disons que le résultat nous a paru la justifier pleinement.

Mais ces deux produits ne sauraient être opposés aux méthodes pastoriennes. Faut-il administrer en même temps le sérum spécifique ?

Il a semblé à différents auteurs que les produits chimiques ont un effet neutralisant sur les anticorps apportés par le sérum. De nos observations, comme de celles de Luzstig et d'autres auteurs, nous pensons au contraire pouvoir tirer cette conclusion : non seulement le dérivé azoïque n'empêche pas l'action curative du sérum spécifique mais encore il la renforce

(peut-être en retardant le processus d'encapsulation de germe).

Ainsi nous apparaît l'association :

rubiazol *per os* ;

carbone intra-veineux ;

sérum de Vincent sous-cutané, comme la triade thérapeutique complète des streptococcies médicales.

Le chlorhydrate de Sulfamido-Chrysoïdienne en thérapeutique humaine

I. QUELQUES COMPLICATIONS PLEURO-PULMONAIRES GRIPPALES

C'est dans le traitement de l'érysipèle que le rubiazol a fourni ses succès les plus frappants. Nous en avons nous-même observé un cas guéri sensiblement dans les mêmes délais que ceux rapportés par Huguenin.

Mais nous avons été particulièrement surpris des résultats acquis sur les complications pleuro-pulmonaires d'une épidémie de grippe survenue à la fin de l'hiver 1936. Pour la première fois à notre connaissance, la médecine disposait d'un médicament capable de guérir des pleurésies purulentes streptococciques, et de les guérir totalement, sans intervention chirurgicale.

Rappelons en effet les notions classiques concernant les pleurésies purulentes.

Étiologie. — Dans toutes les observations que nous rapporterons, les pleurésies, atteignant de jeunes soldats, sont apparues comme des complications grippales.

Symptomatologie. — Elle est dominée par une investigation capitale, la ponction pleurale exploratrice. Sans doute l'examen clinique garde-t-il une valeur importante ; on soupçonnera le pleurésie purulente en présence d'un point de côté droit violent avec polypnée superficielle, ces signes s'accompagnant d'asymétrie thoracique, d'immobilité d'un hémithorax, de matité franche remontant jusqu'à un niveau variable. Mais l'auscultation ne fournira pas les renseignements importants qu'elle est capable de donner dans les pleurésies purulentes. Elle est d'une variabilité déconcertante : le murmure vésiculaire peut être perçu alors même que l'épanchement est abondant ; assez souvent on peut entendre des bruits adventices variés, râles, souffles, gargouillement. Ces signes joints à une température irrégulière, à la notion d'étiologie possible, peuvent faire penser à une pleurésie purulente.

En fait un seul moyen de diagnostic sûr : la ponction exploratrice. Quant à la radioscopie elle montrerait un niveau liquide assez flou. Mais elle est utile surtout pour préciser le diagnostic difficile des pleurésies enkystées, le plus fréquemment interlobaires et qu'on

ne peut suspecter que par sa matité suspendue et ses irradiations douloureuses variées. Mais là encore c'est à la ponction exploratrice sous le contrôle des rayons qu'on recourra, c'est à elle qu'il faut toujours revenir, elle est absolument indispensable.

On la pratiquera encore dès que l'évolution d'une affection pulmonaire traîne irrégulièrement en longueur, dès que les symptômes d'auscultation ne semblent plus capables d'expliquer la fièvre, l'altération de l'état général. On ne craindra pas de la répéter si elle s'est montrée négative.

Mais le diagnostic de pleurésie purulente ne suffit pas ; il faut apprécier l'état du poumon sous-jacent. On se basera surtout sur l'allure de la courbe thermique, l'intensité de la dyspnée, en rapport ou non avec le volume de l'épanchement, sur les caractères et l'abondance de l'expectoration, joints aux signes d'auscultation et à ceux fournis par la radioscopie.

Il est classique de distinguer les dyspnéïques bleus dont la cyanose atteste de l'importance des lésions pulmonaires gênant l'hématose et les dyspnéïques blancs dont la gêne respiratoire est bien plus d'ordre toxique et répond à une collection pleurale suppurée importante.

Cette évaluation des lésions pulmonaires conditionne largement le pronostic, mais prenait surtout son

importance lorsqu'il s'agissait de poser les indications opératoires.

Evolution. — Les pleurésies de la grande cavité seraient capables d'évoluer vers l'empyème, fistule pleuro-cutanée, pyo-pneumothorax, ou plus souvent vers la mort avant l'issue du pus soit par asphyxie, soit par intoxication et cachexie progressive. En fait l'intervention chirurgicale ne permet plus d'assister à de telles éventualités.

Ces pleurésies enkystées ont une tendance naturelle à s'évacuer par vomique. Il était classique cependant de dire que les pleurésies à streptocoques donnaient rarement des vomiques et que la guérison ne se produisait guère qu'après intervention chirurgicale.

Traitement. — C'est lui surtout qui nous intéresse.

Jusqu'avant la guerre, un axiome était admis : toute pleurésie purulente diagnostiquée devait être opérée d'urgence. On faisait une pleurotomie large avec résection d'une ou deux côtes et mise en place de deux drains.

Dès le début, cette méthode ne donna guère de résultats satisfaisants. Elle se montra désastreuse au cours de l'épidémie de grippe de 1918. L'anatomie pathologique de la maladie expliqua ces échecs.

Au début, en effet, le malade est frappé d'une infection pulmonaire diffuse souvent bilatérale, surtout en cas de grippe, et s'accompagnant d'abcès sous-

corticaux et d'un épanchement réactionnel séreux ou un peu trouble. Le sujet est alors souvent un dyspnéique bleu, à l'hématose difficile. On conçoit qu'à ce stade le pneumothorax opératoire soit chose grave. C'est le poumon qu'il faut d'abord soigner.

Plus tard les lésions pulmonaires s'étant limitées et atténuées, l'épanchement pleural, plus franchement purulent, s'est collecté. Il deviendrait gênant par son volume et par l'intoxication dont il est la source. Il est passé au premier plan du tableau clinique.

L'intervention à ce stade se réduit en somme à une simple incision d'abcès. Attendre plus longtemps ne présente que des inconvénients : amaigrissement, intoxication, baisse de l'état général, localement la formation d'une coque pleurale plus épaisse, s'affaissant mal après pleurotomie d'où la possibilité de fistules pleurales persistantes de cure difficile.

Mais la difficulté pour le médecin était encore grande de choisir le moment idéal de l'intervention, de savoir attendre une amélioration suffisante des lésions pulmonaires et d'amener pourtant au chirurgien un malade encore capable de supporter l'intervention.

Telle est la méthode habituelle. Encore la mortalité atteint-elle le chiffre moyen de 25 %. Enfin le traitement chirurgical, même lorsqu'il réussit, n'est pas sans inconvénients :

opération pénible pour le malade ;
importance et difficulté des soins post-opératoires ;
malgré les méthodes de drainage à thorax fermé et
la gymnastique respiratoire, persistance trop fréquente de séquelles : fistules pleurales, déformations thoraciques, sclérose pulmonaire ;

enfin gravité et difficultés de la cure chirurgicale des pleurésies enkystées.

Nous avons pu observer, au cours d'une épidémie de grippe particulièrement sévère et dans une collectivité, donc dans des conditions essentiellement défavorables, plusieurs pleurésies purulentes streptococciques guéries sans intervention chirurgicale grâce à la sulfamido-chrysoïdine, associée bien entendu aux médications habituelles : toni-cardiaques, ponctions évacuatrices, sérothérapie.

Désormais, nous réservons la pleurotomie aux cas moins heureux où la plèvre ne peut être asséchée ; encore dans ces cas, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, en déterminant une apyrexie rapide, en soutenant nettement l'état général, augmente-t-il sensiblement les chances de réussite.

Plusieurs auteurs ont déjà signalé de tels faits.

Citons trois cas, de MM. Tixier et Eck, de pleurésies purulentes streptococciques chez des enfants guéris médicalement et qui évoluaient sur un terrain défavorable : dans un cas la pleurésie est survenue au

décours d'une broncho-pneumonie de rougeole accompagnée d'otite suppurée ; dans le second cas la pleurésie évolue chez un jeune garçon tuberculeux ; enfin dans le troisième il y a coexistence d'une néphrite importante, mais qui a été elle aussi heureusement influencée par le rubiazol.

Dans son travail, Marie-Nelly cite sept observations de pleurésies purulentes dont trois guéries sans pleurotomie.

OBSERVATIONS

Nous citerons quelques observations, toutes inédites, de complications pleuro-pulmonaires grippales. Dans une première série d'observations nous présenterons d'abord celles qui comportent un épanchement pleural. Voici quatre cas de pleurésies purulentes streptococciques dûment constatées.

Observation I

Br. Pierre, 21 ans. Entre à l'infirmerie régimentaire pour malaise général, courbatures à la suite, semble-t-il, d'un refroidissement. La température est à 39°5. On est au 4 février.

Sous l'influence d'un traitement, somme toute banal, une amélioration se produit et le 6 la température est retombée à 37°2.

Le 13 février, alors que son état semblait satisfaisant, il est pris d'un point de côté extrêmement violent à la base de l'hémithorax gauche. Il entre alors à l'hôpital.

On se trouve en présence d'un malade schocké, anxieux. en proie à une toux sèche et fréquente, présentant une gêne respiratoire marquée avec polypnée superficielle, tandis que la température atteint 41°.

L'examen thoracique montre une légère rétraction du côté gauche. La percussion donne une matité franche à la base gauche s'étendant sur 3 à 4 travers de doigt.

L'auscultation est assez explicite : silence respiratoire à la base ; au-dessus quelques frottements pleuraux ; dans le reste du poumon quelques râles de bronchite. Le poumon droit apparaît sain.

Par ailleurs, langue sèche et saburrale.

On pense devant ce tableau, et étant donnés les antécédents de grippe, à une pleurésie purulente. Cependant une première ponction exploratrice reste négative.

On ordonne 10 comprimés de rubiazol.

Le 14, c'est-à-dire le lendemain, même tableau, avec cependant légère atténuation des signes fonctionnels. La ponction exploratrice ramène cette fois du pus verdâtre, venu assez facilement, sans toutefois donner l'impression d'un épanchement très important.

Examen de laboratoire : pus à polynucléaires très altérés. Présence de chaînettes de streptocoque. Ensemencé, celui-ci s'est montré être un streptocoque hémolytique.

Le traitement est poursuivi sur les bases suivantes : 10 comprimés de rubiazol ; 40 cc. de sérum de Vincent.

Une légère diarrhée est facilement arrêtée par le bismuth.

Le 21 février : première ponction évacuatrice : 950 cc. La température oscille toujours autour de 40°.

Le 22 point de côté à droite et reprise de la dyspnée. L'auscultation montre un foyer de râles sous-crépitaux à la base, sur la ligne axillaire. Expectoration banale et peu abondante. Rubiazol : 8 comprimés.

Le 24 : à gauche syndrome pleural à la base ; au-dessus un foyer de râles sous-crépitaux. A droite : le foyer de broncho-pneumonie continue à évoluer.

Ponction évacuatrice : 240 cc. de pus devenu mieux lié, plus franc.

Depuis le 22 la température amorce une chute en lysis.

Le 2 mars la température oscille entre 37 et 38. L'état général cesse d'être alarmant. Le foyer de broncho-pneumonie droite a disparu. Les ponctions se font alors comme suit :

Le 2 mars : 700 cc.

Le 5 mars : 600 cc.

Le 11 mars : 700 cc.

Le 16 mars : 600 cc.

Le 23 mars : 400 cc.

La température est revenue à la normale.

Le 1^{er} avril la ponction reste blanche. On cesse le rubiazol.

Ainsi donc la plèvre était asséchée. Mais signalons un examen cyto-bactériologique du pus pratiqué le 5 mars à la suite d'une ponction évacuatrice :

Nombreux polynucléaires dont quelques uns sont altérés ; quelques lymphocytes et cellules réticulo-endothéliales.

Pas de germes à l'examen direct ni après culture en bouillon.

Le 6 avril, le malade qui est resté apyrétique depuis le 23 mars, présente encore le syndrome suivant :

Poumon gauche : matité depuis la base jusqu'à l'apophyse épineuse ; vibrations abolies sur quatre travers de doigts ; silence auscultatoire à la base. Ponction exploratrice négative.

Radioscopie : à droite transparence normale ; à gauche, obscurité des 2/3 inférieurs du champ pulmonaire et sinus bloqué.

Le malade entre en convalescence avec, comme séquelle, un certain degré de pachypleurite.

Il a reçu au total : 180 comprimés de sulfamido-chrysoïdine et 690 cc. de sérum de Vincent.

Observation II

L. Lionel, 21 ans. Entre à l'infirmerie le 12 février pour une angine banale, d'ailleurs guérie et redevenue apyrétique le 15.

Hôpital le 21 février. Dans la nuit du 20 au 21, le malade est pris d'un violent point de côté de la région mamelonnaire droite, d'une intensité presque syncopale et qui va

persister aussi violent pendant 12 heures. La température est à 40°2.

L'état de schock est très marqué.

On constate une rétraction thoracique importante à droite, de la submatité à la base droite avec silence respiratoire et abolition des vibrations.

L'expectoration est muco-purulente et légèrement teintée de sang.

Cependant la ponction pratiquée immédiatement est restée négative.

On donne dix comprimés de rubiazol par jour.

Le 22 février : apparition d'un foyer pulmonaire à la base droite, avec persistance des signes pleuraux.

Le 23 : extension en hauteur des signes pulmonaires ; mais à la base la réaction pleurale apparaît cliniquement plus nette. Cette fois la ponction ramène 10 cc. de liquide louche, plutôt bouillon sale que franchement purulent. Néanmoins, la température descend rapidement par oscillations assez grandes.

Le laboratoire nous répond : 80% de polynucléaires peu altérés, pus à streptocoques.

Le 24 : apparaît un souffle pleural ou plutôt tubo-pleural. La température est maintenant à 37°. On cesse le rubiazol.

Le 2 mars : les signes liquidiens dont disparu cliniquement et la ponction exploratrice est négative.

Le 4 mars : léger point de côté gauche ; l'examen du thorax permet de déceler un petit foyer de broncho-pneumonie à la base et en arrière. Un examen bactériologique pratiqué sur l'expectoration, qui est à nouveau muco-purulente, montre une prédominance de streptocoques. On ordonne 8 comprimés de rubiazol.

La température qui était remontée à 39° tombe progressivement pour atteindre 37° le 15 mars tandis que s'effacent peu à peu les signes pulmonaires.

L'état général reprend.

Une radiographie pratiquée en avril montre dans la

région parahilaire inférieure droite de fins tractus irradiés au diaphragme ; en somme adhérences discrètes.

C'est donc une broncho-pneumonie grippale bilatérale avec épanchement purulent streptococcique droit qui a été guérie sans séquelles importantes par une dose totale de 120 comprimés à 0 gr. 25 de rubiazol.

Observation III

L. Noël, 22 ans. Entre le 23 janvier à l'infirmerie avec point de côté droit, toux, légère expectoration.

Le 25 : la température atteint 40° pour retomber à 37°6 trois jours après.

Le 29 : reprise des signes infectieux.

Hôpital le 1^{er} février : malade très asthénique, presque prostré. Point de côté enserrant l'hémithorax droit. Température à 39°. Sueurs abondantes.

Examen : rétraction thoracique très accusée et immobilité complète du côté droit. En arrière submatité sur les 3/4 inférieurs du champ pulmonaire. Diminution du murmure vésiculaire sur toute la hauteur avec à la base quelques râles sous-crépitaux et dans l'espace interscapulo-vertébrale un léger souffle expiratoire doux et lointain. En avant aucun symptôme anormal.

Du côté gauche l'auscultation est normale.

Par ailleurs la langue est saburrale. Le myocarde est bon.

Ponction exploratrice négative.

On donne 10 comprimés. Légère diarrhée pendant 24 h.

Des ponctions exploratrices répétées les jours suivants à différentes hauteurs sont restées toutes négatives.

La température reste assez oscillante autour de 39°.

On pense à une pleurésie enkystée interlobaire malgré la carence des symptômes et l'on attend une vomique.

Le 17 février : la vomique survient. Elle est brutale avec sensation de déchirure intra-thoracique et expulsion de trois crachoirs de pus dans la journée.

Le 18 et le 19 : l'expectoration reste aussi abondante. Cependant la température tombe à 37°, esquissant encore quelques crochets à 38°, 38°5.

Examen bactériologique de l'expectoration : flore microbienne polymorphe avec nette prédominance de streptocoques.

Le 24 février : l'aspect du malade est celui d'un suppurant pulmonaire. Un syndrome pseudo-caverneux est perçu dans la région sous-claviculaire droite. En arrière, à la base droite, persistent quelques râles sous-crépitants.

La suppuration étant ouverte on remplace le rubiazol par des désinfectants pulmonaires : alcool I.V., eucalyptus.

L'abondance de l'expectoration évolue ainsi :

Le 24 février : 250 cc.

Le 25 février : 150 cc.

Le 1^{er} mars : 150 cc.

Le 2 mars : 100 cc.

Le 7 mars : 400 cc. reprise de la vomique

Le 9 mars : 200 cc.

Le 12 mars : 100 cc.

Le 20 mars : 40 gr.

Après le 1^{er} avril il n'est plus expectoré que quelques crachats mais qui contiennent toujours des streptocoques en prédominance. La température est désormais normale. Les symptômes d'auscultation s'atténuent et l'état général reprend.

Le 18 avril : le souffle caverneux qui persistait jusque là disparaît.

Une radiographie montre alors à droite : pachypleurite avec adhérences en bandes denses vers la petite scissure.

La dose totale a été de 140 comprimés. Nous pensons avoir guéri ce malade d'une broncho-pneumonie droite avec pleurésie purulente interlobaire du même côté.

Observation IV

Hu. Marcel, 21 ans. Infirmerie le 17 février pour grippe. Etat satisfaisant jusqu'au 24 février. Il ressent alors un violent point de côté, des frissons tandis que la température monte à 40°.

Hôpital le 25 février : malade très fatigué. Le point de côté droit persiste extrêmement intense et irradie en arrière dans l'espace interscapulo-vertébral. La respiration est superficielle avec polypnée au-dessus de 40°. Le pouls est à 120°. La langue est sèche. En raison de la douleur thoracique il ne peut ni parler ni tousser.

Les signes d'examen sont réduits au minimum : immobilité thoracique droite avec légère submatité en arrière. Diminution considérable du murmure vésiculaire. Pas d'autre signe sthétacoustique.

Le 26 février : la matité se précise en arrière du côté droit et remonte jusqu'à l'épine de l'omoplate. L'obscurité respiratoire est devenue complète dans toute la même zone. Pas de pectoriloquie aphone ni d'égophinie. La ponction exploratrice reste cependant négative.

Le 29 : apparaît un petit souffle expiratoire au niveau de l'épine de l'omoplate. Une ponction pratiquée à cette hauteur est négative. Le malade expectore quelques crachats banaux peu abondants. Le myocarde est bon.

Le 10 mars : la température continue à osciller assez irrégulièrement entre 38° et 39°. C'est maintenant en avant qu'apparaissent les signes les plus nets. Matité sous claviculaire et axillaire. Obscurité respiratoire complète dans cette zone.

Au niveau de la scissure de petits râles sous-crépitaux fins.

Le 28 mars : le syndrome interlobaire s'est encore précisé. Les vibrations réapparaissent à la base et au sommet. Le murmure vésiculaire est perçu faiblement à la base mais à la partie moyenne l'obscurité respiratoire est complète.

En avant on a maintenant un beau souffle tubo-pleural sous-claviculaire. A la percussion matité suspendue.

Du côté gauche, rien d'anormal.

L'expectoration est toujours peu abondante.

Le 2 avril à 14 h. survient brutalement une vomique impressionnante : en quelques instants le malade rejette près d'un litre de pus.

L'examen bactériologique y décèle une prédominance de streptocoques.

La température tombe alors en lysis.

Les volumes de l'expectoration quotidienne sont les suivants :

du 3 avril au 6 avril, 2 crachoirs.

le 7 avril 1 crachoir.

Le 9 avril 100 gr.

Le 11 avril 40 gr.

Le 12 : l'expectoration est pratiquement tarie. Le malade est apyrétique depuis le 10 avril.

Le 25 : bon état général. Auscultation : au niveau de la scissure droite on perçoit encore quelques râles sous-crépitaux et bruits synchrones avec les mouvements du cœur qui sont d'ailleurs normaux.

Le 1^{er} mai : la respiration est redevenue absolument normale des deux côtés. La reprise de l'état général est manifeste.

Une radiographie donne le résultat : petite bande axillaire de pachypleurite adhérente au diaphragme droit (sinus comblé) ; visibilité des lignes scissurales.

La dose totale de rubiazol a été de 140 comprimés.

En résumé : pleurésie purulente à streptocoques, enkystée interlobaire droite, guérie par vomique avec un minimum de séquelles.

Voici donc quatre observations de pleurésies purulentes streptococciques, dont deux enkystées, guéries dans d'excellentes conditions. Nous allons citer maintenant trois autres observations un peu moins nettes mais encore fort probantes.

Observation V

Pr. Arthur, 21 ans. Admis à l'infirmerie le 27 février avec le diagnostic de grippe, sans caractère particulier de gravité.

Hôpital le 12 mars : un point de côté est apparu du côté gauche. La dyspnée est assez intense. La toux ramène une expectoration muco-purulente.

Examen : l'auscultation du côté droit ne montre rien d'anormal. Du côté gauche : submatité à la base ; diminution nette du murmure vésiculaire ; quelques frottements pleuraux à la partie moyenne ; ni souffle ni râles. Les vibrations sont diminuées.

La ponction ramène quelques centimètres cubes d'un exsudat transparent. Voici la réponse du laboratoire :

lymphocytes 80%
polynucléaires 20%
pas de germes à l'examen direct.

Malgré cette formule et la raison de l'épidémie grippale on prescrit 8 comprimés de chlorhydrate par jour.

Le 17 mars : apparition de quelques râles sous-crépitaux. La ponction est devenue négative.

Le 25 mars : les râles ont disparu. Cependant la base reste submate en arrière ; l'espace de Traube est mat, le murmure vésiculaire est diminué à la base. Une ponction exploratrice est encore négative. La température redevint normale.

Le 12 avril : tous les symptômes sont très atténués. La température reste à 37°. L'état général reprend.

La dose totale de rubiazol est de 54 comprimés.

Observation VI

Ga., Joseph, 21 ans. Ce malade entre à l'hôpital le 12 mars en raison d'un état subfébrile persistant depuis assez longtemps et de l'apparition d'un point de côté à la base droite. La toux est fréquente, mais l'expectoration minime et banale.

Examen pulmonaire : du côté gauche rien à signaler.

Du côté droit : matité à la base s'étendant sur deux à trois travers de doigts ; diminution nette du murmure vésiculaire ; ni souffle, ni râles.

La ponction révèle la présence d'une petite lame de liquide séro-fibrineux. Là encore le laboratoire nous répond : formule à lymphocytose prédominante sans germes décelables.

Nous ordonnons 8 comprimés.

Le 19 mars : sous l'influence du rubiazol la température qui se maintenait à 38° depuis une quinzaine de jours avant l'entrée du malade à l'hôpital, est tombée à 37° en deux jours et s'est maintenue normale.

Les signes physiques sont sensiblement les mêmes, mais la ponction est devenue négative.

Le 25 mars : les signes sthéraoustiques s'améliorent nettement.

Le 30 mars : auscultation absolument normale des deux côtés.

Dose totale de rubiazol : 60 comprimés.

Nous avons posé, comme dans l'observation précédente, le diagnostic de congestion pleuro-pulmonaire grippale.

Observation VII

Lem., Pierre, 21 ans. Admis à l'infirmerie pour grippe sans localisation. La température se maintient à 39°.

Hôpital le 5 février. Le malade accuse une douleur à la partie moyenne de l'hémithorax gauche assez intense. Toux fréquente et pénible. Expectoration assez abondante avec quelques stries sanglantes.

Examen : le côté droit apparaît normal.

Du côté gauche : submatité à la base gauche sur quatre travers de doigts ; diminution des vibrations et du murmure vésiculaire ; ni souffle, ni râles.

La langue est saburrale mais non sèche.

La ponction exploratrice est négative.

Dans les jours suivants, sous l'effet du rubiazol semble-t-il, la température baisse progressivement et descend même à 37° le 11 février.

Le 14 février : reprise soudaine du point de côté, suivie d'une réascension thermique à 40°. Le syndrome pleural s'est affirmé : matité remontant à l'épine de l'omoplate, silence respiratoire à la base, souffle pleurétique au niveau de l'épine, pectoriloquie aphone.

Cependant la ponction est négative. Des ponctions répétées à différentes hauteurs les 17, 18, 19 février sont restées blanches.

Signalons qu'un examen de crachats a vérifié l'absence de bacilles de Koch.

Le 24 février : les signes d'épanchement semblent se préciser et se limiter à la région scissurale ; c'est en arrière, au niveau de la fosse sous-épineuse, qu'on perçoit le souffle pleurétique et la pectoriloquie aphone. A l'extrême base on perçoit légèrement le murmure vésiculaire.

L'état du malade nous fait renoncer à l'examen radioscopique.

Cependant la vomique ne se produit pas.

La température redescend en lysis et redevient normale à partir du 6 mars.

Le 17 mars : le syndrome auscultatoire diminue d'intensité, l'état général se relève.

Une radioscopie nous donne le résultat suivant : poumon droit normal ; au poumon gauche, sommet normal, scissure visible, scinus bloqué.

La guérison est ensuite rapide.

Il a été administré 140 comprimés de rubiazol.

Nous admettons comme diagnostic vraisemblable une atteinte surtout pleurale avec enkystement secondaire au niveau de la sissure et résorbé sans vomique.

Considérations sur ces sept observations. —

Les observations I et II ont été compliquées de broncho-pneumonie bilatérale, la 3^e d'un foyer de broncho-pneumonie. Ce sont donc des cas particulièrement graves que nous avons eu à traiter.

Notre premier malade est particulièrement instructif : nous avons souligné l'intérêt du second examen bactériologique du pus retiré par ponction. Après 20 jours de traitement par le rubiazol, d'une pleurésie purulente extrêmement sévère et au cours de laquelle nous avons pendant plusieurs jours considéré le malade comme perdu, le pus était devenu stérile ; et cela non seulement à l'examen direct, mais même après ensemencement. Nous avons donc vérifié sur l'homme les résultats obtenus par Levaditi et Vaisman sur l'infection péritonéale de la souris.

L'observation II est remarquable par la disparition spontanée de l'épanchement qui, pourtant, contenait des streptocoques visibles à l'examen direct.

Quant aux observations III et IV, elles bousculent quelque peu les données classiques selon lesquelles une pleurésie streptococcique enkystée s'évacuait rarement par vomique. Notre observation VII est encore plus satisfaisante ; l'organisme de notre malade n'a même pas eu recours à la vomique pour se débarrasser du pus.

Restent les observations V et VI. Sans doute il ne

s'est pas agi là de pleurésie streptococcique proprement dite. Mais n'est-il pas permis de supposer, étant donnée la virulence du streptocoque présent dans cette épidémie, que de tels épanchements, en l'absence de sulfamido-chrysoïdine, se seraient rapidement transformés en pleurésies purulentes des plus sérieuses ?

D'une si mince expérience, nous ne pouvons pas tirer de règles catégoriques ; nous nous bornerons à émettre quelques hypothèses :

le rubiazol semble aboutir, dans près de la moitié des cas de pleurésies purulentes streptococciques, à l'enkystement, en particulier interlobaire ;

le rubiazol semble donner aux épanchements pleuraux enkystés streptococciques, une remarquable tendance à l'évacuation par vomique ;

ces vomiques paraissent conduire rapidement à la guérison ;

enfin il semble que par l'association au sérum spécifique, on puisse guérir la majorité des pleurésies purulentes streptococciques même très abondantes, sans avoir recours au chirurgien.

Le traitement rationnel de cette redoutable affection nous paraît donc devoir être conduit sur les bases suivantes :

1° Ordonner dix comprimés à 0 gr. 25 *per os* et *pro die* jusqu'au jour où la température amorce une chute.

2° Diminuer progressivement les doses.

!

3° Continuer à dose restreinte (4 comprimés) une semaine après la chute complète de la température.

4° Y associer le sérum spécifique.

5° Evacuer le pus aussi complètement que possible par ponctions répétées tous les quatre jours en moyenne.

6° Médication tonique et révulsion thoracique associée.

Mais on ne peut pas prétendre guérir tous les cas aussi excellente que soit la médication employée. Nous avons eu à déplorer deux décès de pleurésies purulentes, d'ailleurs compliquées toutes deux de broncho-pneumonie bilatérale, et dont voici les observations.

Observation VIII

M. Marcel, 21 ans. Entré à l'infirmerie le 9 février pour bronchite grippale.

Hôpital le 14 février : dans la nuit du 13 au 14 violent point de côté droit tandis que la température passe de 37°8 à 40°.

Examen à son entrée : rétraction thoracique droite marquée ; matité de la base droite, silence respiratoire et vibrations totalement abolies. Au niveau de la région scissurale quelques sous-crépitations.

A gauche : râles de bronchite disséminés.

Ponction exploratrice : liquide purulent.

Examen cyto-bactériologique du pus : polynucléaires altérés ; cellules endothéliales, nombreuses chaînettes de streptocoques.

Traité immédiatement par rubiazol et sérum de Vincent.

Le 15 février : quelques crachats muco-purulents contenant surtout du streptocoque. Dyspnée accrue. Anxiété. La température atteint 41°. On remarque la pâleur du teint, la cyanose des lèvres ; le pouls mal frappé est à 1400.

Le 18 : ponction évacuatrice, 400 cc. de liquide bouillon sale ; le pus ne se forme pas franchement. Le myocarde reste mauvais malgré des toni-cardiaques énergiques.

Le 19 : apparition d'un point de côté gauche, foyer de broncho-pneumonie à la base gauche.

Le 20 : l'état du malade est alarmant. L'épanchement est devenu abondant, les signes d'intoxication sont au maximum. On fait une thoracentèse évacuatrice : 900 cc. de liquide de bouillon sale.

A 22 heures, le malade succombe au collapsus cardiaque.

Observation IX

A. Marcel, 22 ans. Entre à l'infirmerie le 10 février pour grippe banale. Le 14 la température est redevenue normale. Dans la nuit du 15 au 16, ascension brutale de la température à 40°8. Très violent point de côté droit avec rétraction thoracique marquée. A l'entrée à l'hôpital, matité base droite, vibrations complètement abolies, silence respiratoire avec au-dessus léger souffle pleurétique.

A gauche quelques râles de bronchite disséminés.

Ponction exploratrice : liquide purulent. Polynucléaires altérés. Nombreuses chaînettes de streptocoques.

Le 19 février : ponction évacuatrice : 500 cc.

Le 20 : à 13 heures point de côté gauche violent. L'auscultation montre à la base un foyer de broncho-pneumonie.

Ponction évacuatrice à droite : 900 cc. de liquide bouillon sale verdâtre.

Le 21 : apparition d'un nouveau foyer de broncho-pneumonie en avant, au sommet droit.

Le foyer gauche continue à évoluer.

A 19 heures la dyspnée s'accroît encore, puis cyanose des lèvres et des extrémités, sueurs profuses, délire, langue rôtie.

La température est de 40°8, le pouls à 140 bien frappé.

Décès le 22 au matin, dans l'asphyxie.

On a donné au total 60 comprimés de rubiazol et injecté 340 cc. de sérum de Vincent.

On ne saurait pourtant condamner le dérivé azoïque sur ces deux échecs. Dans les deux cas il s'est agi de broncho-pneumonie bilatérale avec pleurésie purulente.

Le premier malade (Obs. VIII) était surtout intoxiqué malgré des ponctions évacuatrices aussi complètes que possible, et a succombé à une défaillance cardiaque brutale, soit par intoxication bulbaire ou par myocardite toxique.

Le second (Obs. IX) s'est surtout présenté comme un malade succombant à l'asphyxie et qui, déjà très éprouvé par un foyer broncho-pneumonique gauche et une pleurésie purulente abondante droite, n'a pas pu résister à l'apparition d'un nouveau foyer.

Dans ces deux cas nous pensons qu'il est juste de faire intervenir la notion d'infection massive, jointe à la haute virulence du streptocoque causal pour expliquer l'échec de cette médication.

Dans une autre série d'observations nous allons présenter des complications pulmonaires de la

même épidémie de grippe, sans atteinte sérieuse de la plèvre. Cependant, étant donnée la présence du streptocoque, nous les avons traitées par le rubiazol.

Observation X

Bi. Marcel. Entre à l'hôpital le 30 janvier. Ce malade présente un point de côté à la base gauche, de la céphalée, de la toux, une légère expectoration.

La température est en plateau à 39° depuis cinq jours.

Examen du thorax : du côté droit, rien à signaler.

Du côté gauche : à la base et en arrière submatité, diminution des vibrations, sous-crépitaux fins ; sur la ligne axillaire quelques frottements pleuraux.

On ordonne 8 comprimés.

La température qui était restée à 39° depuis plusieurs jours, tombe le lendemain à 38°, puis continue à descendre en lysis, tandis que les frottements pleuraux disparaissent et que les signes pulmonaires s'atténuent.

Le 6 : la température est à 37° et reste normale par la suite.

On a donné au total 48 comprimés.

Diagnostic : congestion pleuro-pulmonaire grippale de la base gauche.

Observation XI

Ba. Albert. Infirmerie le 12 février pour grippe.

Le 15 : point de côté droit violent. Température à 41°. Le malade entre à l'hôpital.

Examen : du côté droit submatité à la base, obscurité respiratoire, souffle expiratoire léger.

A gauche : quelques râles de bronchite disséminés.

Le 20 février : le syndrome pseudo-pleurétique apparaît plus net. Cependant une ponction exploratrice est négative.

La température est à 39°.

Le 24 : disparition des signes pleuraux qui font place à un tableau de congestion pulmonaire droite importante. La température descend lentement à 38°.

Le 29 : apparition d'un point de côté gauche, et d'un foyer de type broncho-pneumonique : submatité, vibrations exagérées, râles sous-crépitaux fins en foyer. La température monte à 40°.

Malgré ces signes inquiétants la température amorce une chute en lysis et, le 6 mars, revient à la normale. Les signes d'auscultation disparaissent.

Au total : 104 comprimés ont été administrés.

Diagnostic : congestion pleuro-pulmonaire droite et foyer broncho-pneumonique gauche.

Observation XII

Ga. Alexandre. Entre à l'hôpital le 24 février. Au début d'une grippe banale le malade a été pris d'un point de côté à gauche.

Bon état général. Toux, légère expectoration banale. Température à 38°7.

Examen : à gauche, submatité, sous-crépitaux à la base ; frottements pleuraux axillaires ; en avant respiration soufflante au sommet ; à droite : congestion de la base, petits frottements au-dessus.

La ponction exploratrice est négative.

Examen bactériologique de l'expectoration : flore variée avec prédominance des streptocoques.

Sous l'influence du rubiazol, dont on a donné au total 60 comprimés, la température tombe et devient normale le 29. Les signes stéthacoustiques disparaissent.

Diagnostic : congestion pleuro-pulmonaire bilatérale.

Observation XIII

Gu. Auguste. A présenté une grippe banale, d'ailleurs très améliorée lorsque le 19 février il est pris d'un point de côté violent à la base gauche, d'une dyspnée vive ; la température monte à 40°5. Toux fréquente, mais expectoration minime.

Il entre à l'hôpital. Examen : rétraction thoracique marquée à gauche. Submatité sur trois travers de doigts à la base. Diminution de la respiration.

Le 20 février : la température est tombée à 38°. Des râles de bronchite apparaissent des deux côtés. L'expectoration, plus abondante, est devenue purulente et contient surtout des streptocoques.

Le 24 : à gauche, syndrome de pachypleurite sans signes liquidiens. A droite : apparaît un foyer pulmonaire de la région scissurale antérieure : souffle, sous-crépitanants en foyer, petits frottements.

Le 1^{er} mars : la température est à 37°. Expectoration : 1/2 crachoir, contenant toujours du streptocoque en abondance. A droite, le souffle prend un caractère tubo-pleural.

Le 25 : à droite les signes d'auscultation ont disparu, à gauche la pachypleurite persiste mais moins marquée.

Le 1^{er} avril : l'auscultation est redevenue normale des deux côtés. Bon état général.

Radioscopie : à gauche sinus comblé ; à droite rien à signaler.

Au total le malade a ingéré 120 comprimés.

Diagnostic : spléno-pneumonie gauche avec pachypleurite et scissure droite.

Observation XIV

B. René. Entre à l'hôpital le 20 janvier pour point de côté à la base gauche survenu au cours d'une grippe. L'examen décèle un foyer congestif à la base gauche.

La température atteint 39°4.

On ordonne 8 comprimés. Le 24, alors que la température était à 37°8, reprise du point de côté et des signes congestifs à l'auscultation, réascension thermique à 40°.

Une chute de la température se fait en lysis et le 1^{er} février tout est rentré dans l'ordre. On a donné 58 comprimés.

Diagnostic : congestion aiguë de la base gauche.

Observation XV

M. Albert. Hôpital le 25 février 1936, pour point de côté de la base droite, frissons, toux, expectoration peu abondante.

Examen : submatité, diminution des vibrations, obscurité respiratoire, quelques râles congestifs à la base droite.

Examen pleural négatif. Rien à gauche.

La température est à 39°2.

Sous l'influence du rubiazol (8 comprimés) la température revient en trois jours à 37°.

Les signes d'auscultation disparaissent peu après.

Diagnostic : congestion aiguë de la base droite.

Observation XVI

E. Alfred. En traitement à l'infirmerie depuis le 1^{er} février pour grippe. Après une amélioration, la température reste traînante autour de 38°.

Le 27 : entre à l'hôpital.

Examen pulmonaire : à droite, base légèrement congestionnée ; submatité, sous-crépitaux. Des deux côtés signes de bronchite diffuse.

Expectoration muco-purulente. Température, 38°4.

On ordonne 8 comprimés.

En deux jours la température tombe à 37° et reste normale.

Le 10 mars, tout signe d'auscultation a disparu.

On a coupé cette évolution traînante par 38 comprimés seulement.

Diagnostic : foyer congestif de la base droite.

Observation XVII

D. Fernand, Infirmerie le 1^{er} mars pour grippe. La température se maintient vers 38°.

Hôpital le 13 mars, la température est montée brusquement à 40°9. Point de côté, courbature, toux assez fréquente, expectoration purulente.

Examen : le côté gauche est normal.

A droite : submatité à la base, diminution des vibrations, quelques sous-crépitations, diminution du murmure vésiculaire.

On ordonne 8 comprimés.

La température tombe rapidement ; le 16 elle est à 37°5 cependant que l'expectoration est encore assez abondante, le 19 elle est à 36°8. On cesse le rubiazol, le 23.

Le 28 mars : réascension thermique à 39°2 avec reprise de l'activité du foyer congestif.

On ordonne à nouveau 8 comprimés. Le 1^{er} avril tout est rentré dans l'ordre.

Au total : 90 comprimés. Nous pensons que le médicament avait été supprimé trop rapidement, mais il s'est montré aussi actif lors de la rechute.

Diagnostic : congestion aiguë de la base droite.

Observation XVIII

D. André. Infirmerie le 11 février, pour grippe sans localisation infectieuse. Depuis le 22 la température était normale.

Hôpital le 29 février : point de côté brutal du côté gauche toux, expectoration muco-purulente ; température à 39°5 ;

Examen : du côté droit rien à signaler ; du côté gauche

submatité à la base en arrière, diminution du murmure vésiculaire, quelques sous-crépitations fins.

On donne 8 comprimés. Le 2 mars la température est à 37°.

Le 5 : il persiste une légère diminution du M.V. à gauche, les râles ont disparu.

Le 10 : respiration normale. Apyrexie complète.

On a donné 40 comprimés.

Diagnostic : congestion aiguë de la base gauche.

Observation XIX

Gu. Pierre. En traitement à l'infirmerie depuis le 7 février pour grippe banale. Cependant la température prend une allure oscillante et irrégulière qui devient inquiétante.

Hôpital le 26 février : la température est à 39°5. L'examen ne révèle aucun signe pulmonaire. On ne trouve aucune localisation.

On ordonne du rubiazol à faible dose.

Le 5 mars : point de côté gauche, la température qui était retombée à 37°2, monte brusquement à 40°.

L'examen pulmonaire montre cette fois à la base gauche, de la submatité, une certaine diminution des vibrations, quelques sous-crépitations ; le malade a expectoré un crachat rosé.

On porte la dose à 10 comprimés.

Le 7 mars la température est tombée à 37°.

Le 12 : quelques sous-crépitations persistent encore. Le malade reste apyrétique.

Le 23 : la respiration est devenue absolument normale.

Dose totale : 70 comprimés.

Diagnostic : congestion aiguë base gauche.

Observation XX

V. Georges. Infirmerie le 18 février, pour grippe.

Hôpital le 29 février : otalgie droite très violente, température à 39°8. On donne 8 comprimés de rubiazol.

Le jour même paracenthèse du tympan : écoulement de pus.

Le 2 mars : point de côté gauche, toux, expectoration rosée, température 38°5.

Auscultation : à la base gauche submatité, quelques sous-crépitants, souffle léger ; au-dessus quelques frottements ; dans le reste du poumon sibilants disséminés. On continue le rubiazol.

Le 5 mars : disparition des signes pulmonaires. Chute de la température à 37°, qui restera normale.

Le 25 : l'écoulement otitique est tari. Le malade est guéri.

Diagnostic : grippe compliquée de congestion pleuro-pulmonaire gauche et d'otite moyenne suppurée droite.

Observation XXI

M. Pierre. Infirmerie le 14 février pour grippe et angine banales.

Hôpital le 17 février : température 39°5. Toux, expectoration muco-purulente.

Examen : à gauche submatité en arrière à la partie moyenne du poumon ; diminution du M.V. et râles sous-crépitants en foyer.

A droite auscultation normale.

On ordonne 8 comprimés. Chute de la température en lysis.

Le 28 février : diminution nette des signes pulmonaires. Malade complètement apyrétique.

Le 10 mars : tout signe auscultatoire a disparu.

On a donné du rubiazol jusqu'au 6 mars.

Diagnostic : congestion aiguë du poumon gauche.

Observation XXII

M. Louis. Entre à l'infirmierie le 6 janvier 1936, avec le diagnostic de grippe.

Hôpital le 9 janvier : point de côté droit. Température à 39°5. L'examen montre un foyer de congestion pleuro-pulmonaire située au sommet droit. A gauche, rien d'anormal.

Le malade prend 8 comprimés par jour.

Le 12 : la température est tombée à 37°5, les signes pleuro-pulmonaires s'effacent.

Le 14 : la température est à 37°.

Le 16 : tout signe sthétacoustique a disparu, on cesse le rubiazol.

Le 24 : reprise de la température qui atteint 39°. Une adénite cervicale droite est apparue, du volume d'une noix environ ; aucun signe pulmonaire. On donne 8 comprimés.

Le 26 : adénite aiguë semblable, cervicale gauche cette fois.

Le 31 : la température est à 37° et le malade restera apyrétique.

Le 7 février : les deux adénites ont disparu totalement.

Diagnostic : congestion aiguë du poumon droit et adénite aiguë cervicale bilatérale.

Quelles conclusions pouvons-nous tirer de ces quelques observations ?

Certes, les bienfaits de la sulfamido-chrysoïdine dans ces complications pulmonaires grippales ne sont pas aussi éclatants que dans le traitement de l'érysipèle, véritable maladie pierre de touche du médicament.

Pourtant les résultats ne sont pas niables. Les

malades correspondant aux observations X, XI, XII et XIII ont présenté une atteinte à la fois pulmonaire et pleurale. Mais dans aucun cas une pleurésie purulente n'est apparue chez un malade déjà en traitement par le rubiazol. Au cours de cette épidémie, nous n'avons pas observé une seule pleurésie purulente secondaire.

Plusieurs fois, un état infectieux plus ou moins aigu, mais traînant en longueur, a été coupé en quelques jours par le traitement (Obs. X et obs. XVI).

Dans certains cas, peut-être n'avions-nous pas prolongé suffisamment l'administration du chlorhydrate. C'est ainsi que l'un de nos malades (Obs. XVII) a présenté, après neuf jours d'apyrexie, une rechute en tout semblable à la première atteinte. Un autre (Obs. XIX) qui présentait un état infectieux sans localisation a été nettement amélioré par des doses faibles, mais peut-être insuffisantes puisqu'au neuvième jour se déclara une congestion pulmonaire aiguë.

Mais il faut remarquer que les rechutes sont aussi sensibles au médicament que la première atteinte. Pas plus qu'il n'y a accumulation du colorant azoïque il ne semble donc n'y avoir d'accoutumance.

En fait, il faut en retenir la nécessité de prolonger le traitement au moins huit jours après la guérison apparente.

Par ailleurs, l'amélioration rapide d'états infectieux sans localisation nous engage à employer le rubiazol au cours et même dès le début de toute grippe. Ainsi pourra-t-on éviter parfois de graves complications, mais il est évident qu'une telle efficacité préventive reste difficile à contrôler.

II. FAUT-IL ASSOCIER LA SULFAMIDO-CHRYSOÏDINE ET LE CARBONE INTRA-VEINEUX ?

Nous voudrions citer ici une observation qui nous a semblé tout particulièrement intéressante.

Observation XXIII

Mme F. Jeanne, 35 ans (Obs. personnelle).

Aucun antécédent pathologique notable.

Le 2 novembre 1936 : à la suite, selon la malade, d'un refroidissement, apparaît un point de côté à la base droite, supportable mais persistant, de la toux, une légère dyspnée.

En même temps, malaise général, courbatures diverses, douleurs musculaires vagues.

Lorsqu'on examine la patiente, la température est à 39°2, l'expectoration, peu abondante, est banale.

La langue est saburrale ; on note une légère angine rouge.

L'examen des poumons nous montre :

A droite : submatité à la base, en arrière, sur trois à quatre travers de doigts, légère diminution des vibrations.

A l'auscultation, diminution dans la zone submate du murmure vésiculaire ; enfin on perçoit quelques râles sous-crépitaux fins.

A gauche : le poumon apparaît sain.

Le pouls est à 110° bien frappé et régulier.

La tension artérielle est de 14/8.

L'attention est attirée sur l'abdomen par une légère diarrhée.

Cependant la palpation la plus attentive n'y décèle ni contracture ni point douloureux précis.

Un traitement banal est institué : révulsion thoracique, potion expectorante et calmante, vaccin polyvalent pneumo-entero-staphylocoques.

Les jours suivants, une légère amélioration se manifeste.

Mais bientôt la température remonte et oscille entre 39° et 40°. L'hypothèse d'une fièvre typhoïde est évoquée du fait de la diarrhée persistante et d'un certain tufos, bien qu'il n'y ait jamais eu ni splénomégalie, ni taches rosées et que le pouls ne soit pas dissocié.

Le 12 novembre : le foyer pulmonaire semble avoir diminué de hauteur, les râles sont devenus plus humides, l'expectoration est muco-purulente.

On ajoute au traitement des piqûres d'huile camphrée et eucalyptine.

Le 14 : apparaît un abcès de la fosse ischio-rectale droite (à noter que cet abcès est sans rapport avec les injections thérapeutiques).

Le 18 : nous parviennent d'importants résultats de laboratoire :

l'hémoculture est négative ;

le séro-diagnostic pratiqué au 12^e jour de la maladie est nettement négatif pour les para A et B, et l'agglutination se fait au 1/50 seulement pour l'Eberth ;

l'examen bactériologique des crachats montre une prédominance marquée de streptocoques.

On décide alors d'entreprendre un traitement directement antistreptococcique et l'on ordonne : 10 comprimés de rubiazol par la bouche, 40 cc. de sérum de Vincent sous-cutané et enfin 3 cc. d'une suspension de carbone par voie intra-veineuse.

Le 19 : dès le lendemain la température tombe à 38°.

Elle poursuit ensuite une chute en lysis.

Le 21 : ouverture du volumineux abcès périnéal. L'examen direct du pus devait montrer du streptocoque à l'état pur.

Le 22 : la température atteint 37°. L'état général se transforme.

Le 24 : tout signe pulmonaire a disparu. La température reste normale. La diarrhée est maintenant tarie.

Le traitement efficace a donc consisté en l'administration de 50 comprimés de chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, de 140 cc. de sérum antistreptococcique et de six injections de carbone intraveineux.

Le diagnostic définitif a été le suivant : congestion pulmonaire droite d'origine streptococcique avec tendance septicémique.

Cette observation nous montre ce que l'on peut attendre de l'association rubiazol-carbone-sérum spécifique dans la lutte contre les affections streptococciques. Bien que l'hémoculture se soit révélée négative, aucun germe ne s'étant développé dans le bouillon, nous attribuons à une septicémie passagère la production de l'abcès du creux ischio-rectal. Mais peut-être celui-ci a-t-il joué un rôle d'abcès de fixation, contribuant pour une part au succès du traitement.

De tout ceci nous retiendrons que le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, médicament excellent, ne suffit pas à lui seul, et qu'il convient de lui associer les autres thérapeutiques habituelles, y compris l'abcès de fixation dans les cas les plus sérieux.

III. Y A-T-IL VRAIMENT SPÉCIFICITÉ DU RUBIAZOL VIS-A-VIS DU STREPTOCOQUE EN THÉRAPEUTIQUE HUMAINE ?

Nous avons vu qu'expérimentalement la spécificité du produit semble presque absolue.

Pourtant nous nous sommes bien trouvé de son emploi dans une pneumonie franche, dans plusieurs cas de scarlatine et dans de nombreuses rougeoles.

Voici l'observation de notre pneumonie :

Observation XXIV

D. Alfred, 21 ans. Entre à l'hôpital le 7 mars 1936. Le jour même il a été frappé brutalement par tous les symptômes du début classique d'une pneumonie : grand frisson généralisé, point de côté à la base droite très intense, toux sèche, un vomissement.

La température est montée d'emblée à 40°.

On ordonne 8 comprimés de rubiazol.

Le 8 mars : le lendemain, les signes pulmonaires atteignent toute leur netteté.

Déjà on a remarqué un peu d'herpès à la bouche, le facies vultueux, le regard brillant du malade.

L'examen pulmonaire montre un bloc pneumonique à la

base droite : matité franche, exagération des vibrations, souffle tubaire entouré de râles crépitants, le tableau est complet. On perçoit également de la pectoriloquie aphone, du rententissement de la voix et de la toux.

A gauche, le poumon est sain. Tout au plus peut-on noter un ou deux rares sibilants.

La température se maintient quelques jours en plateau à 40°.

Le 12 mars, c'est-à-dire au 6^e jour, la température tombe brusquement à 38°2. Le malade a des sueurs abondantes. Le souffle a pris un timbre plus aigre, on perçoit des râles sous-crépitaants.

Le 13 mars : la température descend à 36°8, la crise urinaire se produit.

La convalescence est immédiate, le malade reste apyrétique.

Voici une observation de scarlatine traitée par le rubiazol.

Observation XXV

R. Albert, 21 ans. A été admis à l'infirmerie régimentaire le 15 mars 1936, pour une angine rouge qui paraissait au premier abord banale.

Le 17 mars : est admis à l'hôpital, une éruption érythémateuse rapidement généralisée faisant poser le diagnostic de scarlatine. Cette éruption est absolument typique, bien sortie, prédominant au tronc, à la racine des cuisses, à la face interne des bras. La température est à 38°.

On donne 6 comprimés.

Le 19 mars : 48 heures plus tard, la température est à 37° et restera normale.

On cesse le rubiazol. La desquamation commence.

Cependant le 2 avril, la température remonte brusquement pour atteindre 39°6 le soir.

:

:

L'examen montre une amygdalite aiguë bilatérale avec taches pultacées. De plus le sujet se plaint de douleurs vives dans les articulations des membres supérieurs et inférieurs ; les masses musculaires sont douloureuses à la palpation.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

On redonne 6 comprimés.

La température retombe au bout de quelques jours tandis que les douleurs s'atténuent.

Le 8 : la température est redescendue à 37°. L'angine et les douleurs sont disparues, la desquamation s'achève.

Quant aux rougeoles traitées par le rubiazol, elles ont toutes présenté une évolution nettement raccourcie, reproduisant toutes sensiblement la même courbe thermique.

Nous avons eu l'occasion de leur administrer le chlorhydrate dès leur admission à l'Hôpital, la rougeole étant bien sortie et la température le plus souvent à 40°.

En 48 heures, la température retombait à 37° et le malade était pratiquement guéri. Peut-être pourrait-on raccourcir encore cette évolution en administrant le produit dès la phase catarrhale. Néanmoins, telles que nous les avons observées, nous estimons que le rubiazol abrège de 3 à 4 jours leur évolution.

Devons-nous, de cette série d'observations, déduire l'efficacité de la sulfamido-chrysoïdine contre d'autres bactéries que le streptocoque ? Nous nous bornerons à remarquer qu'une pneumonie typique a vu sa défer-

vescence se produire au 6^e jour — chez un sujet adulte ; que les scarlatines et plus sûrement encore les rougeoles redeviennent apyrétiques, 48 heures après le début de l'éruption.

Encore dans notre observation XXV avons-nous vu se produire un syndrome infectieux secondaire, ce qui confirme le principe qu'il faut continuer le traitement plusieurs jours après la chute complète de la température.

Enfin, si l'on a pu faire jouer un rôle au streptocoque dans l'étiologie de la scarlatine, il n'en est évidemment pas de même pour la pneumonie ni pour la rougeole.

IV. EFFICACITÉ PRÉVENTIVE

Il va sans dire qu'elle est difficile à mettre en évidence. On ne saurait la faire ressortir de l'emploi du rubiazol dans quelques cas particuliers ; c'est de la comparaison de deux épidémies importantes, tant de grippe que de rougeole, que nous tirerons des arguments.

Il est bien évident, d'ailleurs, que le mot préventif ne peut être employé ici dans son sens le plus étendu ; nous n'avons pas tenté, et nous ne conseillons pas l'administration de ce médicament à des personnes saines, ne présentant aucun symptôme pathologique. Nous avons ordonné du rubiazol « préventivement » à des sujets déjà grippés ou rougeoleux en éruption, dans le seul but de les préserver des complications. C'est donc d'une efficacité « préventive des complications » que nous voulons parler.

Nous allons citer d'abord les chiffres relevés au cours des épidémies de grippe survenues dans l'hiver 1935-1936 d'une part, en janvier 1937 d'autre part, frappant les jeunes soldats en garnison au 4^e R.I. à

Auxerre, et que M. le Commandant Médecin-chef Durousseau a bien voulu nous confier.

Dans l'épidémie 1935-1936 il faut distinguer deux périodes :

a) jusqu'au 25 février 1936 pas d'emploi préventif du rubiazol, le médicament n'étant employé qu'à titre curatif;

b) après le 25 février 1936 l'épidémie est jugulée par l'administration de la sulfamido-chrysoïdine dès l'infirmérie.

Epidémie de grippe, hiver 1935-1936.

I. — Avant l'administration du rubiazol « préventivement » à tous les grippés :

Nombre de grippés : 300

	Complications	Décès
décembre 1935	12	1
janvier 1936	23	2
février 1936	33	4

Les décès sont dus à une méningite, trois broncho-pneumonies simples, 3 broncho-pneumonies compliquées de pleurésie purulente.

II. *Après l'administration préventive du rubiazol.*

Nombre des grippés : 110

	Complications	Décès
Fin février 1936	7	0
Mars 1936	5	0
Avril 1936	5	0

Herluison

7

Ainsi le fait le plus frappant qui ressort de cette comparaison, est l'arrêt brusque de la mortalité, en pleine épidémie. D'où l'intérêt évident d'une administration aussi précoce que possible, sur des sujets encore résistants, dont les moyens naturels de défense, que viendra stimuler l'azoïque, sont encore assez puissants.

Epidémie de grippe, janvier 1937

Le rubiazol est ordonné à tout grippé, dès son admission à l'infirmerie régimentaire. Notons qu'il s'agit d'une épidémie massive, d'une importance exceptionnelle, puisqu'elle frappe, en quelques jours, près de la moitié des effectifs de la garnison.

Du 4 au 22 janvier 1937 :

Nombre des grippés	607
Nombre des complications	5
Mortalité	0

Les 5 complications groupent une otite moyenne banale, trois foyers pulmonaires congestifs sans gravité pratiquement guéris en trois jours et un seul cas grave : encore s'agit-il d'une pneumonie bilatérale survenue au dixième jour d'une grippe alors que la température était revenue depuis une semaine à la normale ; ce malade est actuellement convalescent.

En chiffres plus condensés, nous pouvons dire :

1° *Avant l'emploi préventif* du rubiazol (1936) :

Taux des complications grippales 22,7 %

Taux des décès 2,3 %

2° *Après l'emploi préventif* (1937) :

Taux des complications : 0,8 %

Mortalité nulle.

Ces chiffres sont d'une telle netteté que la critique en est impossible et qu'il serait illusoire de leur opposer la variabilité de la virulence du streptocoque avec telle ou telle épidémie. La sulfamido-chrysoïdine seule nous paraît responsable d'un tel succès.

— Les résultats obtenus chez les rougeoleux sont d'ailleurs absolument superposables aux précédents, et l'on sait la gravité des épidémies de rougeole dans les milieux militaires.

1° *Avant* 1936 : le rubiazol n'avait pas encore été employé contre cette affection.

Dans toutes les épidémies précédentes on comptait une moyenne de deux complications sur dix rougeoles, soit 20 %, avant tout broncho-pneumonies et pleurésies purulentes à streptocoques, entraînant 2 à 3 décès annuels, soit un pourcentage de 4 à 5 %.

2° *En* 1936 : le rubiazol est prescrit dès le début de l'éruption.

— Première épidémie : mars 1936 : 25 cas. Une seule complication très légère, poussée de bronchite sans gravité.

— Seconde épidémie : du 15 novembre 1936 au 17 décembre 1936; 24 cas : aucune complication.

Là encore, la mortalité est tombée à zéro.

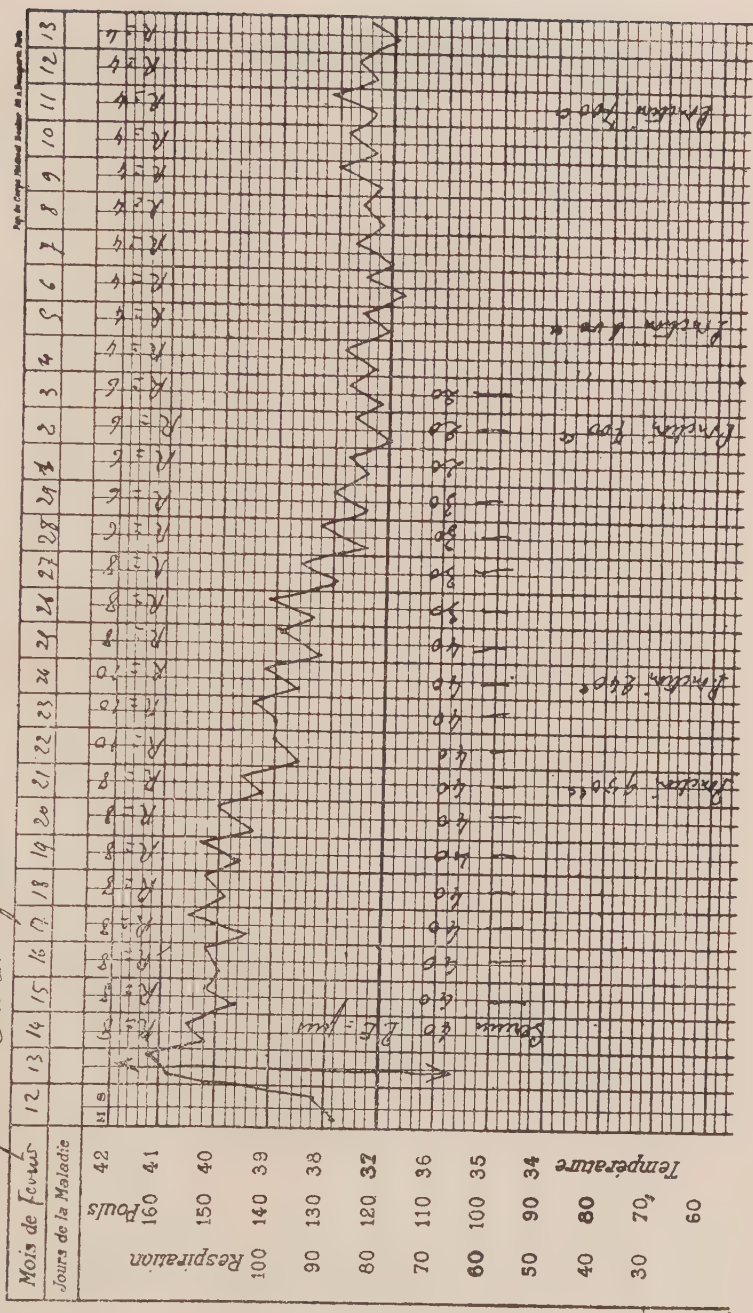
Ajoutons encore que point n'est besoin, pour s'assurer cette sorte d'immunité contre les complications streptococciques, d'employer de fortes doses préventives.

Les résultats obtenus en garnison d'Auxerre ont été réalisés avec des doses préventives moyennes de 10 à 12 comprimés au total, soit 4 seulement par jour. Ce chiffre paraît suffisant pour couper cours à une grippe banale. Nous estimons cependant souhaitable de prolonger la prise des comprimés pendant 5 à 6 jours, dans tous les cas où l'on n'aura pas, comme trop souvent, dans les collectivités, à reculer devant l'importance de la consommation.

Diagnostici: *Plumosa perulenta*.
H. Bosc. I

Tom B. Pike Age... Sex...

Sexe-

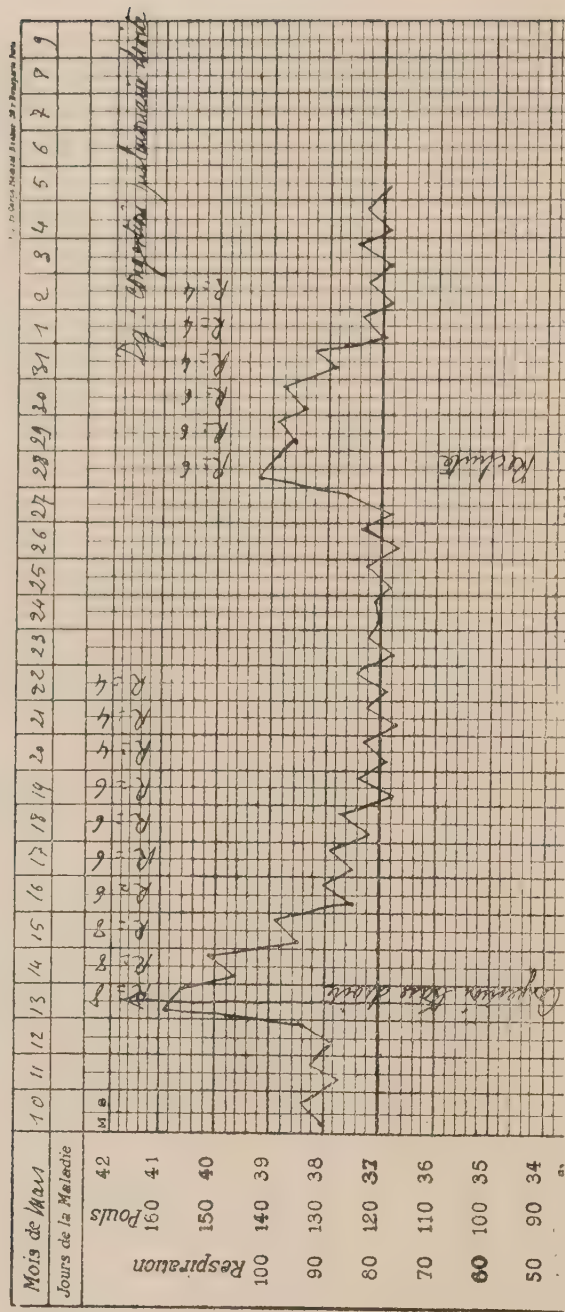


Sale

20 Dec. VIII.

Tom D. Fernald Esq

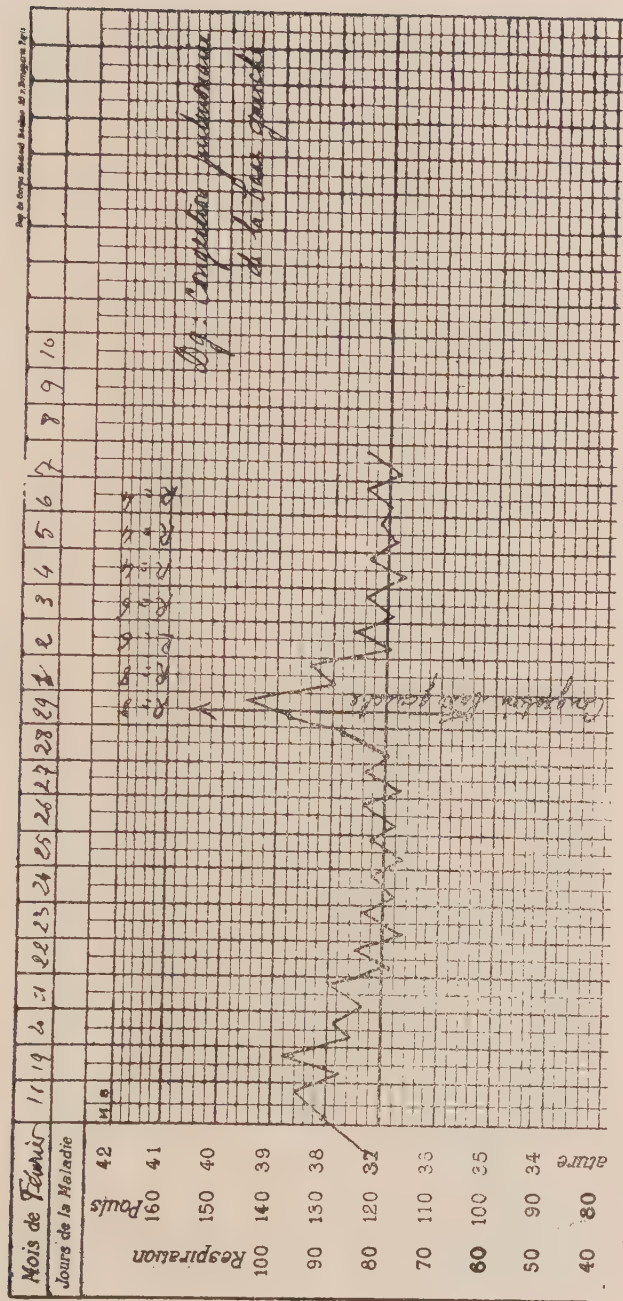
Sexe.



IX obs. XVIII

Tom D. Audie Age _____ Sex _____

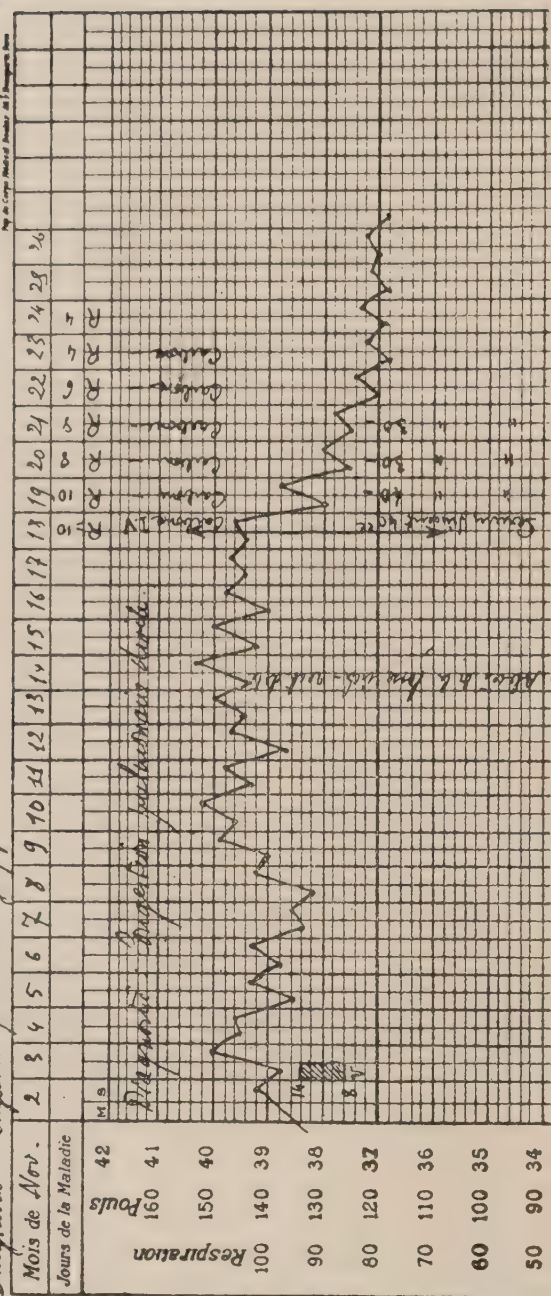
See



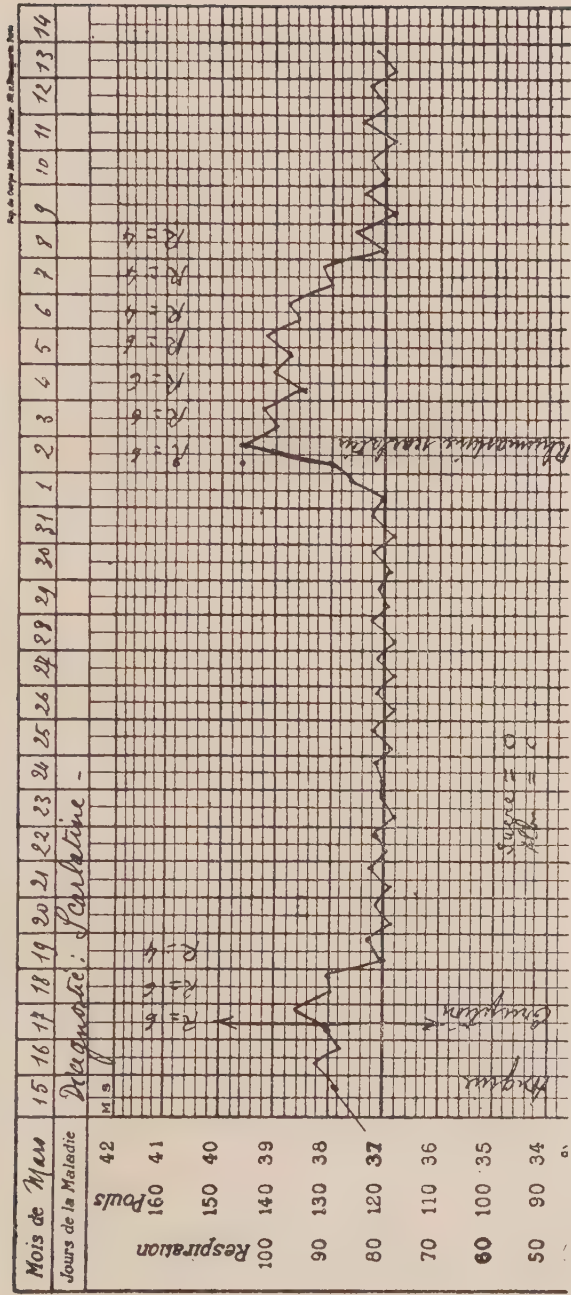
Salle
 Diagonale : en qu'on a pu passer

Ch. Hill

Tom F. James Age 35 Sexe...



Salle OT Obs. XII Tom D. Albert Age Seve



V. CONCLUSIONS

1° L'innocuité de la sulfamido-chrysoïdine nous paraît absolue.

2° Sa posologie peut être fixée comme suit :

— à titre préventif (grippe banale, rougeole) : quatre à cinq comprimés par jour pendant une semaine ;

— à titre curatif : dix comprimés par jour tant que la température reste élevée ; diminuer progressivement ; continuer à doses réduites, deux comprimés par jour, jusqu'au septième ou huitième jour d'apyrexie.

Chez l'enfant, on ordonnera ces doses réduites de moitié.

3° Son action sur l'évolution des pleurésies purulentes streptococciques :

— le dérivé de la chrysoïdine, semble, dans près de la moitié des cas, conduire à l'enkystement, en particulier, interlobaire ;

— elle semble donner aux épanchements pleuraux enkystés streptococciques, une remarquable tendance à l'évacuation par vomique ;

;
.
;
.

— ces vomiques paraissent aboutir rapidement à la guérison ;

— enfin il semble que par l'association au sérum spécifique, on puisse guérir la majorité des pleurésies purulentes streptococciques, même très abondantes, sans le secours du chirurgien.

4° Le traitement rationnel des pleurésies purulentes streptococciques nous paraît devoir être conduit sur les bases suivantes :

a) Dix comprimés *per os* et *pro die* jusqu'au jour où la température amorce une chute. Diminuer progressivement les doses.

b) Lui associer le sérum spécifique.

c) Evacuer le pus aussi complètement que possible par ponctions répétées tous les quatre jours en moyenne.

d) Médication tonique, cardiaque et générale et révulsion thoracique associées.

5° Dans le cas de streptococcie à tendance septicémique, la formule thérapeutique idéale nous paraît être la triple association :

rubiazol-carbone-intra-veineux-sérum spécifique.

6° Le dérivé de la chrysoïdine est capable d'abréger notablement des affections non streptococciques : pneumonie et surtout peut-être rougeole.

7° L'efficacité préventive de ce médicament nous paraît encore plus remarquable que son efficacité

curative : son emploi précoce devrait réduire presque à zéro la mortalité par complications de grippe ou de rougeole.

D'où la nécessité d'utiliser largement le rubiazol chez tous les grippés ; dans les collectivités, en particulier militaires, la nécessité de l'employer dans les infirmeries, sans attendre qu'une aggravation dans l'état des malades nécessite leur transport à l'Hôpital.

Ainsi la chimiothérapie vient de nous donner l'un des médicaments les plus efficaces que nous possédions et l'on peut dire que, déjà, il a permis d'éviter ou de guérir de multiples complications streptococciques et, partant, de sauver nombre de vies humaines.

Vu :
Le Doyen,
ROUSSY.

Vu :
Le Président de thèse,
TANON.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- Barbier.** — « Heureux effets du rubiazol dans un cas de pleurésie purulente à streptocoque hémolytique », *Presse médicale*, n° 31, 15 avril 1936.
- Baur (Colonel-Médecin).** — « Traitement des pleurésies purulentes à streptocoques », *Revue médicale de Nancy*, n° 20, 15 novembre 1936.
- Beltramelli.** — *Contribution à l'étude du traitement des pleurésies purulentes grippales chez l'adulte*, thèse de Lyon, 1936.
- Caussé.** — « Méningite purulente otogène à streptocoques hémolytiques traitée par un colorant azoïque, guérison », *Communication à la Presse médicale*, du 11 septembre 1935.
- Domagk.** — « Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes », *Deutsch. Méd. Woch.*, n° 7, 1935 p. 250.
- « Chimiothérapie des infections streptococciques », *Klin. Méd. Woch.*, p. 1585, 31 octobre 1936.
- « Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes », *Revue des Progrès thérapeutiques*, n° 12, décembre 1936.
- Gley et Girard.** — « Un nouveau dérivé de la sulfamido-chrysoïdine très actif contre l'infection streptococcique », *Presse médicale*, 11 novembre 1936.
- Huguenin.** — *Traitement de l'érysipèle par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine*, thèse Paris, octobre 1935.

Kellner. — *Etude sur l'élimination de la sulfamido-chrysoïdine*, thèse Paris, 1936.

Klee et Roemer. — « Le prontosil dans les maladies streptococciques », *Deut. Med. Woch.*, n° 7, 1935.

Labesse. — « Le traitement des affections à streptocoques par le rubiazol », *Gazette médicale limousine*, n° 11, novembre 1935.

Lacaille. — *Contribution à l'étude de la chimiothérapie des streptococcies*, thèse Lyon, mars 1936.

Laugeron et Bayart. — « Traitement des septicémies streptococciques », *Journal S. M^{ie}*., Lille, n° 3, 1937.

Levaditi et Vaisman. — « Action curative et préventive du 4 sulfamido 2, 4 diamino azobenzène dans l'infection streptococcique expérimentale », *Bull. de l'Académie des sciences*, n° 20, 13 mai 1935.

— « Action préventive et curative du chlorhydrate de 4 sulfamido 2, 4 diamino-azobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale », *Presse médicale*, 25 décembre 1935.

Luztig. — *Contribution à l'étude de la chimiothérapie des méningites à streptocoques*, thèse Paris, 1936.

Marie-Nelly. — *Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine dans le traitement médical des pleurésies purulentes à streptocoques*, thèse Paris, 1936.

Nitti et Bovet. — « Action du 4 sulfamido 2, 4 diamino azobenzène sur des infections streptococciques de la souris provoquées par des streptocoques d'origine humaine », *Compte rendu de la Soc. de biologie*, 20 juil. 1935.

Poulain. — *Contribution à l'étude expérimentale de la sulfamido-chrysoïdine et de quelques-uns de ses dérivés*, thèse Paris, 1936.

Ranjard. — *Traitement des phlegmons péri-amygdaliens par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine*, thèse Paris, 1936.

Thomas et Nordmann. — « De l'épidémie de grippe de 1936, de quelques-unes de ses complications pleuro-pulmonaires en particulier », *La Loire médicale*, n° 9, septembre 1936.

Tixier et Eck. — « Trois cas de pleurésies purulentes à streptocoques guéris par l'ingestion de sulfamido-chrysoïdine », *Bull. de la soc. de pédiatrie*, n° 7, oct. 1935.

